

Université de Montréal

**L'influence d'un traitement à la N-Acétylcystéine sur la
motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat**

par Ritchy Hodebourg

Département de Pharmacologie et Physiologie
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)
en pharmacologie
option neuropharmacologie

Août 2018

© Ritchy Hodebourg, 2018

Résumé

La consommation chronique de cocaïne diminue le niveau basal de glutamate dans le noyau accumbens, une région du cerveau régulant la récompense et la motivation. Cette altération, impliquant une désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate situé sur les cellules gliales, est corrélée à la rechute chez le rat. La N-acétylcystéine (NAC), une prodrogue de la cystine, rétablit le fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate et atténue la vulnérabilité à la rechute. Cependant, à notre connaissance aucune étude préclinique n'a démontré un effet de la NAC sur la motivation pour la cocaïne. Pourtant, la motivation excessive pour une substance est l'un des critères diagnostiques de la toxicomanie. Elle se traduit par l'allocation démesurée de temps et d'énergie consacrés à se procurer la drogue, ainsi que la consommation de drogue malgré des effets néfastes.

L'objectif principal de cette thèse était donc d'évaluer l'impact de la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Pour ce faire, nous avons réalisé une première étude qui consistait à déterminer l'effet de différents traitements de NAC (aigu ou chronique), sur la motivation pour la cocaïne, telle que mesurée au moyen d'un protocole à ratio progressif. Les données obtenues démontrent d'une part, qu'une administration aiguë de NAC atténue la motivation pour la cocaïne à des doses n'affectant pas la motivation pour de la nourriture, et ne produisant pas de perturbations motrices. Ces données indiquent d'autre part, qu'une administration chronique de NAC durant une période de sevrage n'affecte pas la motivation ultérieure pour la drogue. En revanche, l'administration chronique de NAC durant l'auto-administration diminue à la fois la consommation de cocaïne et la motivation subséquente

pour la drogue. Il s'agit là d'une avancée importante car à ce jour aucune étude préclinique n'a montré d'effet de la NAC sur la consommation ou la motivation pour la cocaïne.

La motivation pour la cocaïne et la sensibilisation psychomotrice partageant des substrats neuronaux communs, nous avons décidé dans une seconde étude d'évaluer l'effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par la drogue. Les résultats montrent que la NAC bloque l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par la cocaïne.

Pour finir, nous avons choisi d'évaluer directement l'influence d'une administration aiguë de NAC sur l'effet de récompense induit par la cocaïne, à l'aide de l'autostimulation intracérébrale. Les données obtenues, démontrent que la NAC seule n'induit pas d'anhédonie chez les animaux. Ce résultat nous permet de conclure que l'effet atténuateur de la NAC sur la consommation et la motivation pour la cocaïne n'est pas dû à l'émergence d'un état dysphorique induit par cette molécule. Ces données montrent également que l'injection de NAC n'altère pas la diminution du seuil de récompense induit par une injection de cocaïne.

L'ensemble des résultats de cette thèse participe à une littérature émergente indiquant que la NAC pourrait être utilisée pour traiter l'addiction à la cocaïne.

Mots-clés : N-acétylcystéine, cocaïne, addiction, motivation, auto-administration, autostimulation intracérébrale, sensibilisation psychomotrice

Abstract

Chronic cocaine intake decreases basal levels of glutamate in the nucleus accumbens, a brain region associated with motivated behaviour and reward processing. Importantly, the reduction in glutamate correlates with relapse vulnerability. A contributing factor in this reduction is a downregulation in the cysteine/glutamate antiporter located on glial cells. Indeed, the vulnerability to relapse in cocaine-experienced rats is reduced when the function of the antiporter is pharmacologically restored via the systemic administration of the cysteine prodrug, N-acetylcysteine (NAC). However, drug addiction involves several behavioral symptoms that involve relapse to drug use during abstinence, but also an increased motivation to take drug. Indeed, spending much time and effort obtaining, consuming and recovering from drugs is one of the diagnostic criteria for addiction.

The main goal of this thesis was to determine the influence of NAC on motivation to self-administer cocaine in rat. To achieve this, we performed a first study to evaluate effect of several NAC treatments (acute or chronic) on the motivation to take cocaine, as measured with a progressive ratio schedule of reinforcement. Results showed that acute administration of NAC decreased the motivation to take cocaine without affecting the motivation for food. Chronic NAC administration during withdrawal from cocaine, however, had no effect on the motivation to take the drug. Nevertheless, chronic NAC administration prior each cocaine self-administration session reduced both cocaine intake and the subsequent motivation to take cocaine. These findings constitute an important advance because it is the first preclinical evidence that NAC alters cocaine consumption and motivation to take the drug.

Since the motivation to take cocaine and sensitization to the psychomotor effect of cocaine share common neural substrates, we carried out a second study to determine whether acute NAC

administration decreases the expression of cocaine-induced sensitization. Data revealed that acute NAC administration decreased the expression of cocaine sensitization, but not acute locomotor stimulant effect of cocaine.

Finally, we chose to measure directly the influence of an acute NAC administration on the enhancement effect of cocaine on brain stimulation reward, using an intracranial self-stimulation procedure. Results showed that an acute NAC administration does not alter the reward signal and does not alter the enhancement effect of cocaine on reward. These findings allow us to conclude that attenuating effect of NAC administration on cocaine intake and motivation to take the drug is not due to an aversive state induced by NAC.

These findings contribute to a growing literature suggesting that NAC deserves clinical attention as a treatment for cocaine addiction.

Keywords : N-acetylcysteine, cocaine, addiction, self-administration, intracranial self-stimulation, psychomotor sensitization

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures	xiii
Liste des abréviations.....	xvi
Remerciements.....	xx
Avant-propos.....	xxii
Chapitre I : Introduction Générale	1
1. Addiction.....	2
1.1. Étymologie et évolution du concept d'addiction	2
1.2. L'addiction aux drogues	4
1.2.1. Définition	4
1.2.2. Un problème de santé publique majeur et mondial	6
1.2.3. Facteurs de risque associés à la toxicomanie.....	9
1.2.3.1. Facteurs individuels	10
1.2.3.2. Facteurs environnementaux	11
1.2.3.3. Facteurs liés à la drogue.....	13
1.2.3.4. Autre facteur de risque.....	14
1.2.4. Les théories de la toxicomanie.....	15
1.2.4.1. Théorie de la motivation incitative	15
1.2.4.2. Théorie de la dérégulation homéostatique	16
1.2.4.3. Théorie de l'automatisme (ou <i>habit</i>).....	17
1.2.4.4. Théorie de l' <i>incentive habit</i>	18
1.3. La neurobiologie de la toxicomanie.....	19
1.3.1. Le circuit de la récompense	19
1.3.1.1. Les principales structures du circuit de la récompense.....	20
1.3.1.1.1. Aire tegmentale ventrale (ATV).....	20
1.3.1.1.2. Amygdale.....	22

1.3.1.1.3.	Le cortex préfrontal (CPF).....	22
1.3.1.1.4.	Le Noyau accumbens (Nacc).....	23
1.3.2.	Action des drogues sur le circuit de la récompense.....	25
1.3.2.1.	Effets aigus.....	25
1.3.2.2.	Effets chroniques	25
1.3.2.3.	Abstinence et affect négatif	26
1.3.2.4.	<i>Craving</i> amenant à la rechute	27
1.4.	Les modèles animaux utilisés pour la toxicomanie	29
1.4.1.	La sensibilisation psychomotrice.....	29
1.4.2.	Préférence de place conditionnée.....	30
1.4.3.	Autostimulation intracérébrale.....	31
1.4.4.	Auto-administration intraveineuse.....	33
2.	La cocaïne	35
2.1.	Du cocaïer à la cocaïne	35
2.1.1.	La plante.....	35
2.1.2.	Histoire.....	36
2.1.3.	De la découverte à la prohibition de la cocaïne	37
2.2.	Mécanismes d'action de la cocaïne.....	39
2.3.	Effets psychiques de la cocaïne	40
2.4.	La pharmacocinétique de la cocaïne	41
2.4.1.	Absorption.....	41
2.4.1.1.	Les feuilles de coca.....	41
2.4.1.2.	La pâte de coca.....	42
2.4.1.3.	Le chlorhydrate de cocaïne	43
2.4.1.4.	Le crack.....	44
2.4.2.	Distribution	46
2.4.3.	Métabolisme.....	46
2.4.4.	Élimination.....	48
2.5.	Prévalence	49
2.5.1.	Cocaïne et crack : le cas particulier de la Martinique.....	49
2.6.	La neurobiologie de la cocaïne : focus sur le glutamate.....	51

2.6.1.	L'homéostasie glutamatergique	52
2.6.1.1.	Les récepteurs ionotropiques	53
2.6.1.2.	Les récepteurs métabotropiques.....	54
2.6.1.3.	Le rôle majeur des cellules gliales dans l'homéostasie glutamatergique	54
2.6.2.	Les neuroadaptations glutamatergiques induites par la cocaïne	56
2.6.2.1.	Cocaïne et métaplasticité	59
3.	La N-acétylcystéine	62
3.1.	Généralités	62
3.2.	Propriétés	63
3.2.1.	Agent mucolytique.....	63
3.2.2.	Anti-inflammatoire	64
3.2.3.	Antioxydant.....	64
3.2.3.1.	En toxicologie	65
3.2.3.2.	En neurologie/psychiatrie	65
3.3.	Rôle de la NAC dans le traitement de l'addiction à la cocaïne	68
3.3.1.	Études précliniques	69
3.3.1.1.	Administration aiguë de NAC	69
3.3.1.2.	Administration chronique de NAC	71
3.3.2.	Études cliniques	76
4.	Problématique et hypothèses de la thèse.....	80
	Travail Expérimental.....	83
	Chapitre II : ÉTUDE 1	84
	Effet d'un traitement à la NAC sur la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne	84
	Introduction.....	85
	Matériels et Méthodes.....	88
1.	Animaux.....	89
2.	Drogues et traitements	89
3.	Équipement d'auto-administration.....	90
4.	Acquisition de l'auto-administration pour de la nourriture	91
5.	Chirurgie	92
6.	Acquisition de l'auto-administration de cocaïne	93

7.	Maintien de l'auto-administration.....	94
7.1.	Protocole à accès long (Expérience 1A)	94
7.2.	Protocole à accès intermittent (Expérience 1B-3)	94
8.	Évaluation de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne sous le protocole de renforcement à ratio progressif.....	95
9.	Procédures expérimentales.....	96
9.1.	Expérience 1 : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation pour de la cocaïne/nourriture	96
9.1.1.	Expérience 1A : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez des rats soumis à un accès étendu à la drogue (LgA).....	96
9.1.2.	Expérience 1B : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez des rats soumis au protocole IntA.....	97
9.1.3.	Expérience 1C : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la nourriture chez des rats soumis au protocole IntA.....	97
9.2.	Expérience 2 : Effet d'un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage sur la motivation ultérieure à s'auto-administrer de la cocaïne.....	98
9.3.	Expérience 3 : Effet d'un traitement chronique à la NAC durant la phase de maintien de l'auto-administration de cocaïne sur la consommation, et la motivation ultérieure pour cette drogue.....	100
10.	Analyses statistiques	101
	Résultats.....	103
1.	Expérience 1 : Un traitement aigu à la N-acétylcystéine diminue la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne à des doses n'affectant pas la motivation à s'auto-administrer de la nourriture chez le rat	104
2.	Expérience 2 : Un traitement chronique à la N-acétylcystéine durant une période de sevrage n'altère pas la motivation ultérieure des rats à s'auto-administrer de la cocaïne, mais diminue le taux de consommation de la drogue.....	112

3. Expérience 3 : La NAC injectée de façon chronique durant la phase de maintien de l'auto-administration diminue la consommation de cocaïne, et la motivation ultérieure pour cette drogue	117
3.1. Effet d'un traitement chronique de NAC sur la consommation de cocaïne	117
3.2. Effet d'un traitement chronique de NAC durant la phase de maintien de l'auto-administration sur la motivation ultérieure à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat.	120
3.3. Effet à long terme d'un traitement chronique de NAC durant la phase de maintien de sur la motivation ultérieure à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat.....	123
Chapitre III : ÉTUDE 2	125
Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par de la cocaïne	125
Introduction.....	126
Matériels et Méthodes.....	128
1. Animaux.....	129
2. Drogues et traitement.....	129
3. Équipement de locomotion	130
4. Procédure expérimentale.....	131
4.1. Habituation.....	131
4.2. Induction de la sensibilisation.....	132
4.3. Test de sensibilisation	132
5. Analyses statistiques	134
Résultats	135
1. Une administration aiguë de NAC atténue l'expression de la sensibilisation de l'activité psychomotrice	136
1.1. Induction de la sensibilisation.....	136
1.2. Test de sensibilisation	138
Chapitre IV : ÉTUDE 3	142
Effet d'une administration aiguë de NAC sur la diminution du seuil de récompense induite par de la cocaïne	142
Introduction.....	143
Matériels et Méthodes.....	145

1. Animaux.....	146
2. Drogues et traitement.....	146
3. Chirurgie.....	147
4. Équipement d'autostimulation.....	148
5. Procédure expérimentale.....	149
5.1. Entraînement.....	149
5.2. Test d'ASI.....	151
5.3. Histologie.....	152
6. Analyses statistiques.....	153
Résultats.....	154
1. Un traitement aigu à la NAC n'altère pas l'effet de récompense induit par une stimulation électrique, avec ou sans cocaïne.....	155
Chapitre V : Discussion Générale.....	160
1. Rappel des objectifs de cette thèse.....	161
2. Résumé des résultats.....	164
3. Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la motivation des rats pour la cocaïne.....	165
4. Effet d'un traitement chronique à la NAC sur le développement de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat.....	170
4.1. Traitement à la NAC durant une période de sevrage de 7 ou 14 jours.....	170
4.1.1. Le modèle « d'extinction-rétablissement ».....	172
4.1.2. Différences entre l'extinction et une période de sevrage (ou abstinence forcée).....	173
4.1.3. Effet d'une période de sevrage sur la motivation à s'auto administrer de la cocaïne.....	177
4.2. Traitement à la NAC durant l'IntA.....	178
4.2.1. Effet bidirectionnel de la NAC.....	182
5. Ratio progressif : distinction entre désir et plaisir.....	185
5.1. Le ratio progressif.....	185
5.2. Notion de désir et de plaisir.....	186
5.3. Relation entre le ratio progressif et la notion de désir et de plaisir.....	187

6.	Différence entre LgA et IntA	191
6.1.	Effet de la NAC en fonction du protocole de renforcement utilisé	194
7.	La sensibilisation psychomotrice	197
7.1.	Rôle du glutamate dans la sensibilisation psychomotrice.....	198
7.2.	Relation entre sensibilisation psychomotrice et addiction.....	199
7.3.	Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la sensibilisation locomotrice induite par une administration répétée de cocaïne.....	199
8.	Effet d'une administration aiguë de NAC sur le seuil de récompense	204
9.	Rôle du glutamate dans l'ASI	208
9.1.	Récepteurs NMDA.....	209
9.2.	Récepteurs métabotropiques	210
9.3.	Transporteur GLT-1	211
9.4.	Relation entre addiction et dépression	212
10.	Différence entre une administration de cocaïne active et passive	214
10.1.	Les voies d'administration : l'importance de la vitesse.....	216
10.2.	La stratégie Yoked	217
10.3.	Administration active et sensibilisation psychomotrice	219
10.4.	Administration active et ASI	221
11.	Avantages limites et perspectives de cette thèse.....	223
12.	Implications cliniques potentielles de cette thèse	227
	Conclusion	229
	Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Tableau I.	Critères diagnostiques et Index de sévérité des troubles liés à l'utilisation d'une substance selon le DSM-V	5
Tableau II.	Usage régulier de substances psychoactives chez les adolescents de 17 ans ...	12
Tableau III.	Comparaison des constantes d'inhibition K_i (en μM) de cinq psychostimulants	40
Tableau IV.	Caractéristiques de la cocaïne en fonction de la voie d'administration.....	46
Tableau V.	Effets de la NAC sur les maladies psychiatriques et neurodégénératives	68
Tableau VI.	Études précliniques évaluant l'influence d'une administration aiguë de NAC sur l'addiction à la cocaïne	71
Tableau VII.	Études précliniques évaluant l'influence d'une administration chronique de NAC sur l'addiction à la cocaïne.....	74
Tableau VIII.	Études cliniques évaluant l'influence d'un traitement à la NAC sur l'addiction à la cocaïne	79
Tableau IX.	Vue d'ensemble des résultats sur l'effet d'un traitement chronique à la NAC durant une période des périodes de sevrage, sur la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne	171
Tableau X.	Vue d'ensemble des résultats sur l'effet d'un traitement à la NAC durant l'auto-administration	181
Tableau XI.	Comparaison entre l'effet de la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne, en fonction du modèle animal utilisé.....	195

Liste des figures

Figure 1.	Estimation du nombre de consommateur de drogue dans le monde de 2006 à 2015	6
Figure 2.	DALY attribuable à la consommation de drogue en 2015	7
Figure 3.	Représentation des UDIs vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C en 2015.....	8
Figure 4.	Nombre de décès attribuable à la consommation de drogue en 2015.....	9
Figure 5.	Facteurs de risque associés à la toxicomanie	10
Figure 6.	Pouvoir addictif des drogues.....	13
Figure 7.	Représentation des processus opposants.....	16
Figure 8.	Représentation de la dérégulation homéostatique.....	17
Figure 9.	Représentation de l' <i>Incentive habit</i>	19
Figure 10.	Substrats neuronaux impliqués dans la récompense.....	24
Figure 11.	Paradigme du déplacement de la courbe.....	33
Figure 12.	Photographies illustrant des produits contenant de la cocaïne.....	38
Figure 13.	Métabolisme de la cocaïne.....	48
Figure 14.	Homéostasie glutamatergique dans le Nacc	55
Figure 15.	Dérégulation de l'homéostasie glutamatergique dans le Nacc induite par une exposition chronique à la cocaïne	59
Figure 16.	Structure chimique de la NAC.....	63
Figure 17.	Propriété anti-inflammatoire de la NAC.....	64
Figure 18.	Synthèse du Glutathion dans le cerveau à partir de la NAC.....	66
Figure 19.	Mécanisme d'action par lequel la NAC atténue la vulnérabilité à la rechute...	76
Figure 20.	Protocole général d'auto-administration utilisé dans notre étude.....	86
Figure 21.	Cage d'auto-administration de drogue par voie intraveineuse	91
Figure 22.	Procédure expérimentale d'une administration aiguë de NAC durant l'auto-administration sous ratio progressif.....	98
Figure 23.	Procédure expérimentale du traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage de 7 ou 14 jours.....	100
Figure 24.	Procédure expérimentale du traitement chronique à la NAC durant l'auto-administration	101

Figure 25.	Les rats soumis au protocole LgA consomment plus de cocaïne que les rats soumis à l'IntA durant la phase de maintien de l'auto-administration	105
Figure 26.	Un traitement à la NAC réduit la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne à des doses n'affectant pas la motivation à s'auto-administrer de la nourriture.....	106
Figure 27.	Effet d'un traitement à la NAC sur la consommation par heure de cocaïne A-B) (A : n=12; B : n=14), et de nourriture C) (n=17).....	107
Figure 28.	Effet d'un traitement à la NAC sur les appuis du levier inactif chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne A-B) (A : n=12; B : n=14), et de la nourriture C) (n=17).....	108
Figure 29.	Effet d'un traitement à la NAC sur l'activité locomotrice des rats s'auto-administrant de la cocaïne A-B) (A : n=12; B : n=14), et de la nourriture C) (n=17).....	109
Figure 30.	Un traitement aigu à la N-acétylcystéine n'altère pas l'activité locomotrice basale des rats	110
Figure 31.	Durée des sessions d'auto-administration sous ratio progressif	111
Figure 32.	Les différents groupes de rats ont consommé une quantité de cocaïne similaire durant l'IntA	112
Figure 33.	Un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage n'affecte pas la motivation pour la cocaïne.....	114
Figure 34.	Un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage diminue le taux de cocaïne consommé par heure.	116
Figure 35.	Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration réduit la consommation de cocaïne.....	118
Figure 36.	Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration diminue l'activité locomotrice induite par la cocaïne.....	119
Figure 37.	Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration n'affecte pas les appuis sur le levier inactif.....	120
Figure 38.	Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration réduit la motivation A) sans affecter le taux de consommation de cocaïne B).....	122
Figure 39.	Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration réduit la motivation A) et le taux de consommation de cocaïne B) à long terme.....	124
Figure 40.	Cage de locomotion	131

Figure 41.	Procédure expérimentale de la mesure de la sensibilisation psychomotrice induite par la cocaïne	133
Figure 42.	Mesure de l'activité locomotrice durant la phase d'induction de la sensibilisation.	137
Figure 43.	Une administration aiguë de NAC atténue l'expression de la sensibilisation induite par de la cocaïne	139
Figure 44.	Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'activité non-ambulatoire	140
Figure 45.	Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'activité verticale.....	141
Figure 46.	Électrode de stimulation et Retour.....	148
Figure 47.	Cage d'autostimulation intracérébrale	149
Figure 48.	Déroulement du protocole expérimental conduisant à la détermination de la Courbe F/R	151
Figure 49.	Procédure expérimentale.....	152
Figure 50.	Localisation de la pointe des électrodes de stimulation à différents niveaux de l'axe rostro-caudale du faisceau médian prosencéphalique.....	155
Figure 51.	Coupe coronale d'un cerveau de rat montrant l'emplacement d'une électrode de stimulation.	156
Figure 52.	Courbes F/R du rat RH15	157
Figure 53.	Changement du seuil de récompense.....	158
Figure 54.	Changement de la réponse maximale	159
Figure 55.	Corrélation positive entre les appuis sur les leviers actifs et inactifs	168
Figure 56.	Effet bidirectionnel de la NAC sur les courants post-synaptiques excitateurs (EPSC)	184
Figure 57.	Modélisation de la concentration de cocaïne dans le cerveau, et de la prise cumulée, en fonction du protocole de renforcement utilisé.....	193
Figure 58.	Concentration plasmatique de cocaïne en fonction de la voie d'administration	217
Figure 59.	Représentation de la stratégie Yoked.....	218

Liste des abréviations

AEME : Anhydroecgonine méthylester

AMPA : Acide α -amino-3-hydroxy-5-methylisoazole-4-propionique

AMPA-CP : AMPA calcium perméable

ASI : Autostimulation intracérébrale

ATV : Aire tegmentale ventrale

BChE : Butyrylcholinestérase plasmatique

BE : Benzoyecgonine

BLA : Noyau basolatéral de l'amygdale

CeA : Noyau central de l'amygdale

CPF : Cortex préfrontal

CPG : (S)-4-carboxyphenylglycine

CRF : *corticotropin-releasing factor*

CSSA : *Cocaine Selective Severity Assessment*

DALY : Année de vie corrigée sur l'incapacité (de l'anglais *Disability Adjusted Life Years*)

DAT : Transporteur à dopamine

DHK : Acide dihydrokainique

DLS : Striatum dorsolatéral

DSM-V : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (anglais : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

EAAT : *Excitatory Amino-Acid Transporter*

EME : Ester méthylique de l'ecgonine

F : Fornix

FDA : *Food and Drug Administration*

FI : *Fixed interval*

FMP : Faisceau médian du prosencéphale

FR : *Fixed ratio*

hCE : Carboxylestérases hépatiques

HL : Hypothalamus latéral

iGluR : Récepteur ionotropique au glutamate

INSPQ : Institut National de Santé Publique du Québec
 IntA : Protocole d'accès intermittent
 KA : Kaïnate
 LDT : Tegmentum dorsolatéral
 LgA : Protocole d'accès long
 LTD : Dépression à long terme
 LTP : Potentialisation à long terme
 mGluR : Récepteur métabotrope au glutamate
 MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et Conduites Addictives
 NAC : N-acétylcystéine
 Nacc : Noyau accumbens
 NAPQI : N-acétyl-*p*-benzoquinone
 NET : Transporteur à la noradrénaline
 NMDA : N-méthyl-D-aspartate
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
 ONU : Organisation des Nations Unies
 ONUDC : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime
 OPT : Tractus optique
 PBC : Pâte-base-cocaïne
 PBP : noyau parabrachialis pigmentosus
 PFR : aire rétroflexus parafasciculus
 PN : noyau paranigralis
 PPC : Préférence de place conditionnée
 PPT : Noyau pédonculopontin
 RMTg : Tegmentum rostromédian
 RNS : Espèce réactive azotée
 ROS : Espèce réactive oxygénée
 Sal : Saline
 SERT : Transporteur à sérotonine
 SRA : Système réticulé activateur
 SUD : Troubles lié à l'usage d'une substance (de l'anglais : *Substance Use Disorder*)

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

UDI : Utilisateur de drogues injectables

VGLUT : Transporteur vésiculaire au glutamate

À mes parents Josiane Pinville et Hugues Hodebourg

et à ma femme Kiméra Thémia

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les Drs Pierre Haddad, Graciela Pineyro, Marie Dumont et Salah El Mestikawy de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membres du jury de thèse.

Je souhaite ensuite remercier mon directeur et ma codirectrice de thèse à savoir les Drs Pierre-Paul Rompré et Anne-Noël Samaha. Alors qu'elle ne cherchait qu'un stagiaire d'été, le Dre Samaha a accepté de m'accueillir au sein de son laboratoire afin que je commence mon doctorat. Merci beaucoup Anna pour ces années de recherche, j'ai vraiment beaucoup appris à vos côtés. Un grand merci au Dr Rompré pour la confiance qu'il a immédiatement eu en mon projet. Merci Pierre-Paul, pour ta patience, ton amour contagieux pour la science, ton expertise, ton enthousiasme et ta grande disponibilité. Merci de m'avoir pris sous ton aile et de m'avoir enseigné une technique qui me fascinait depuis longtemps, à savoir l'autostimulation intracérébrale. J'adresse également un très grand remerciement au Dr René Cardinal. Merci Dr Cardinal pour le soutien que vous m'avez apporté durant la fin de ce doctorat.

Je tiens à remercier solennellement monsieur Alfred Marie-Jeanne, président de la Collectivité Territoriale de Martinique, pour avoir financé ce doctorat sur quatre ans.

Merci à tous les collègues qui m'ont aidé à réaliser ce projet. Merci à Ellie-Anna Minogianis et Florence Allain de m'avoir appris les chirurgies d'implantation de cathéters. Merci au Dr Giovanni « *El Grande Maestro* » Hernandez. *El Maestro*, tu as été d'une grande aide pour moi, de la fabrication des électrodes de stimulation aux injections intracérébrales, tu as toujours été présent. Je tiens également à remercier monsieur Claude Bouchard pour m'avoir enseigné les chirurgies stéréotaxiques avec tant de pédagogie. Merci à Marc Fakhoury dit « *The prince* », qui m'a guidé durant mes expériences d'autostimulation. Enfin, un grand merci à tous

les stagiaires que j'ai eu à superviser. Merci à Maya, Béatrice, Mehdi, Mélanie, Emine, Karim, Alexandre et Marie-Pierre. J'ai vraiment aimé travailler avec vous.

Je souhaite particulièrement remercier mon mentor, le Dr David Belin. David depuis 2013, tu as toujours été là pour moi, dans mes joies comme dans mes peines. Merci de m'avoir transmis ta passion pour la recherche. Tu seras toujours un exemple pour moi. Merci à Mickaël Puaud dit « *Maykeul* » et à Maxime Fouyssac dit « *Maxou* » avec qui j'ai fait mes premiers pas dans la recherche. Merci au Dre Jennifer Murray de m'avoir encouragé à ne jamais abandonner la recherche.

Un grand merci à mes amis, qui malgré la distance ne m'ont pas oublié. Merci à Jean-Richard Bullet dit « *Mako* » et sa famille. Merci à Alexandre Delannay de m'avoir accueilli dans cette belle ville de Montréal. Merci à Kenji « *heizenberg* » mon petit frère de cœur. Tes encouragements m'ont donné une force incroyable. Merci à mes meilleurs amis Paul Gonzalez, Jonathan Cléoron et Lionel Cladier ; on en aura vécu des choses en 23 ans les gars. L'expression *les amis c'est la famille que l'on choisit* n'a jamais été aussi vraie.

Merci à mon père Hugues Hodebourg de m'avoir soutenu tout au long de mon parcours. Merci à ma moitié Kiméra Thémia pour l'encouragement quotidien. Une petite dédicace pour mes frères et sœurs Mylène et Mehdi. Merci Mylène pour ton expertise en étude clinique.

Enfin, mes plus grands remerciements sont adressés à ma mère Josiane Pinville. Merci maman d'avoir fait tant de sacrifices pour que je puisse réussir mes études. On en a fait du chemin depuis Toulouse (et la parka bleue). Cela fait exactement 10 ans que je vis loin de toi, mais malgré la distance tu restes mon *poto mitan*. Je sais que tu seras toujours là pour moi.

Avant-propos

La Martinique est un département français d'outre-mer situé au cœur de l'Arc Antillais. Surnommé l'île aux fleurs, ce petit coin de paradis possède de magnifiques plages de sable blanc, une mer turquoise, ainsi que de luxuriantes forêts. Cependant, derrière ce décor de carte postale se cache un fléau qui depuis 30 ans détruit des milliers de vies et brise de nombreuses familles martiniquaises : le crack.

Le crack, qui n'est autre que la version fumable de la cocaïne, est arrivé dans l'île au début des années 1980. Toutefois ce n'est qu'à la fin des années 1980 que le crack connu une expansion fulgurante dans l'île. Étant moi-même née à la fin des années 1980, j'ai grandi en observant directement les effets et les conséquences du crack sur la population martiniquaise. J'ai notamment vu un guitariste talentueux ainsi qu'un professeur de mathématiques respecté, devenir des itinérants après avoir vendu la totalité de leurs biens, et ce, dans le but de se procurer du crack.

C'est dans ce contexte que très jeune j'ai décidé que je lutterai contre l'addiction, et plus précisément contre l'addiction à la cocaïne. Aujourd'hui, avec cette thèse, j'espère avoir apporté une modeste contribution à la recherche sur l'addiction à la cocaïne. Et si ces données permettent à l'avenir de développer un traitement efficace contre l'addiction à la cocaïne et au crack, j'aurais atteint l'un de mes objectifs.

Chapitre I : Introduction Générale

1. Addiction

1.1. Étymologie et évolution du concept d'addiction

Le terme addiction est un anglicisme qui provient du latin *ad-dicere* signifiant « dire à », dans cette acception, il renvoyait aux notions d'asservissement et d'esclavage. En effet, en droit romain, le terme *addictus*, qui signifie « adonné à », était utilisé pour désigner un individu incapable de payer ses dettes ; il se trouvait alors « adonné à » son créancier. Au Moyen-âge, « être addicté » représentait l'ordonnance d'un tribunal obligeant un vassal, dans l'impossibilité de régler ses dettes, à devenir l'esclave de son suzerain (Richard et al., 2004). Au XIV^{ème} siècle, dans le monde anglo-saxon, le terme addiction a servi à désigner la relation de soumission entre un apprenti et son maître, avant de définir jusqu'à la fin des années 1970, la situation d'un toxicomane s'adonnant à la drogue (Rozaire et al., 2009; Feldmann and Horwitz, 2011).

Toutefois, bien que la toxicomanie soit une addiction, toutes les addictions ne sont pas des toxicomanies. En effet, le terme toxicomanie se réfère uniquement à la dépendance à une substance psychoactive, qu'elle soit licite ou illicite (alcool, tabac, cannabis, cocaïne). Or, au début des années 1980, des chercheurs tels que le Dr Stanton Peele, ont suggéré qu'un individu deviendrait dépendant d'une expérience et non d'une substance ; c'est le début du concept de dépendance sans drogue (dépendance au sexe, aux jeux ou encore à l'alimentation) (Peele and Brodsky, 1975; Peele, 1985a; Peele, 1985b). C'est dans le but d'utiliser un mot neutre pouvant couvrir tous les aspects d'une dépendance, qu'elle soit liée ou non à une substance psychoactive, que le terme addiction fut utilisé en France à partir des années 1990 (Feldmann and Horwitz,

2011). Ainsi, le terme addiction met d'avantage l'accent sur le trouble comportemental plutôt que sur la substance utilisée (Rozaire et al., 2009).

L'addiction est aujourd'hui définie par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et Conduites Addictives (MILDECA¹) comme une pathologie cérébrale caractérisée par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences néfastes (MILDECA, 2015). En outre, la dernière version du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) fait la distinction entre les addictions liées à l'usage d'une substance psychoactive et les addictions comportementales (American Psychiatric Association., 2013). Il importe tout de même de signaler qu'aujourd'hui, seul le jeu pathologique est considérée comme une addiction comportementale par le DSM-V, l'introduction d'autres types d'addictions comportementales, tels que l'addiction à internet, est encore discutée (Cathelain et al., 2016).

Pour conclure, bien que le concept d'addiction n'ait cessé d'évoluer au fil des siècles (passant de l'ordonnance d'un tribunal à une défaillance morale, puis à une maladie psychiatrique), les notions d'asservissement et d'esclavage n'ont jamais vraiment perdu leur sens. Ainsi, un individu addict à une substance ou à une activité, peut être considéré comme étant l'esclave de cette dernière.

Dans le cadre de ce manuscrit, je me consacrerai exclusivement à l'addiction aux drogues, avant de mettre l'accent sur l'addiction à la cocaïne.

¹ La MILDECA est un organisme français placée sous la direction du Premier ministre et qui a pour objectif d'animer et de coordonner l'action du gouvernement français en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives.

1.2. L'addiction aux drogues

1.2.1. Définition

L'addiction aux drogues (ou la toxicomanie) est définie comme étant une pathologie cérébrale chronique et récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogues, et ce, en dépit des conséquences négatives (NIDA, 2014). Depuis la parution du DSM-V en 2013, le monde scientifique parle de troubles liés à l'utilisation d'une substance (de l'anglais *Substance Use Disorder* : SUD), néanmoins, par souci de simplification, je continuerai à utiliser les termes de toxicomanie et d'addiction à la drogue.

Le DSM-V a établi onze critères diagnostiques caractérisant l'addiction aux drogues (**Tableau I**). En outre, en fonction du nombre de critères présent chez un individu, il est possible d'évaluer la sévérité de son addiction. Ainsi, une personne répondant à deux des onze critères sur une période d'un an, souffre d'une addiction légère. Lorsqu'il y a présence de quatre à cinq critères, l'addiction est dite modérée. Enfin, l'addiction est déclarée sévère quand une personne répond à six critères ou plus.

Critères diagnostiques du DSM-V	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu 2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit 3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets 4. <i>Craving</i> ou une envie intense de consommer le produit 5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison 6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit 7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit 8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux 9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance 10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : <ol style="list-style-type: none"> a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit 11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : <ol style="list-style-type: none"> a. syndrome de sevrage du produit caractérisé b. le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. 	
Index de sévérité	
<ul style="list-style-type: none"> • Présence de 2 à 3 critères : Addiction légère • Présence de 4 à 5 critères : Addiction modérée • Présence de 6 critères ou plus : Addiction sévère 	

Tableau I. Critères diagnostiques et Index de sévérité des troubles liés à l'utilisation d'une substance selon le DSM-V

1.2.2. Un problème de santé publique majeur et mondial

L'addiction aux drogues fait partie des dix pathologies les plus préoccupantes du XXI^{ème} siècle selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (France Ministère des solidarités de la santé Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, 2017). L'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) estime que sur l'année 2015, 255 millions de personnes, soit environ 5 % de la population, ont consommé des drogues au moins une fois. En outre, sur l'ensemble de ces personnes, 29.5 millions, soit environ 0.6 % de la population, souffrent d'une addiction (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, 2017). Les diagnostics de toxicomanie ont augmenté d'environ 15 % en moins de 10 ans (**Figure 1**).

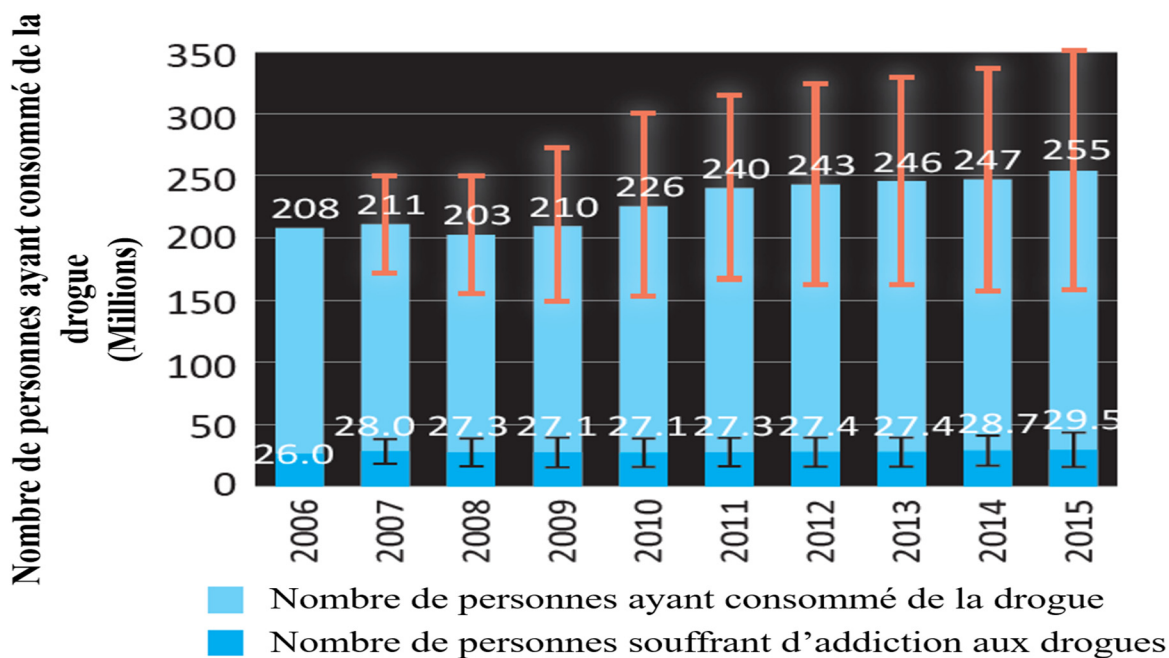


Figure 1. Estimation du nombre de consommateur de drogue dans le monde de 2006 à 2015

Estimation effectuée pour une population adulte âgée de 15 à 64 ans

Adapté de (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, 2017)

D'après l'indice DALY (de l'anglais *Disability Adjusted Life Years*), 28 millions d'années de vie en bonne santé ont été perdues à cause de l'usage de stupéfiants, dont 18 millions d'années potentielles de vie perdues pour cause de décès prématurés liés à l'usage de drogues (**Figure 2**).

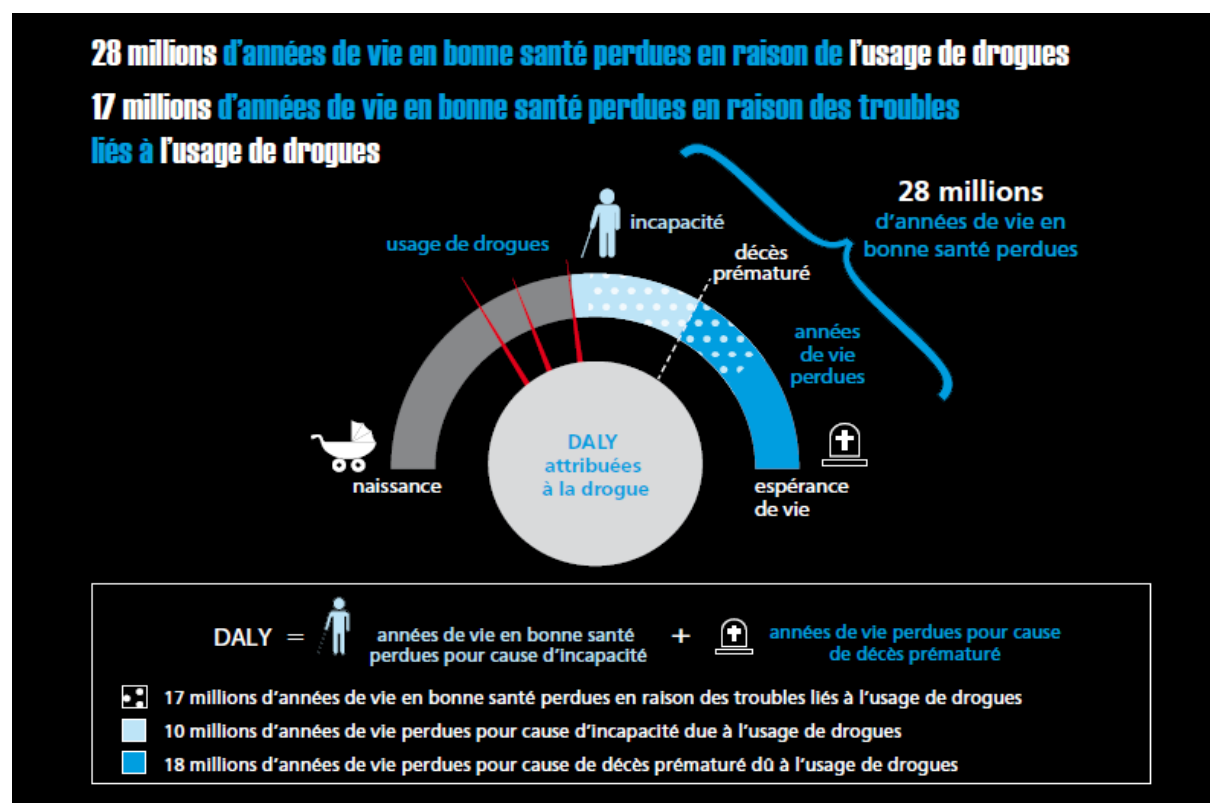


Figure 2. DALY attribuable à la consommation de drogue en 2015

Source : (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, 2017)

La majorité des décès prématurés est liée à l'usage d'opioïdes. L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) révèle que pour la troisième année consécutive, il y a une hausse des décès par surdose, principalement liée aux opioïdes (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2017). Aux États Unis, les décès par surdose ont augmenté de 11.4 % seulement sur l'année 2017 (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, 2017). Les utilisateurs de drogues injectables (UDI) sont les consommateurs qui s'exposent aux risques

sanitaires les plus graves induits par la pratique de consommation. L'ONUDC estime à 12 millions le nombre d'UDI dans le monde. On dénombre dans cette population, 6.1 millions d'individus infectés par l'hépatite C, 1.6 millions par le VIH, et 1.3 millions qui ont contracté les deux maladies (**Figure 3**).

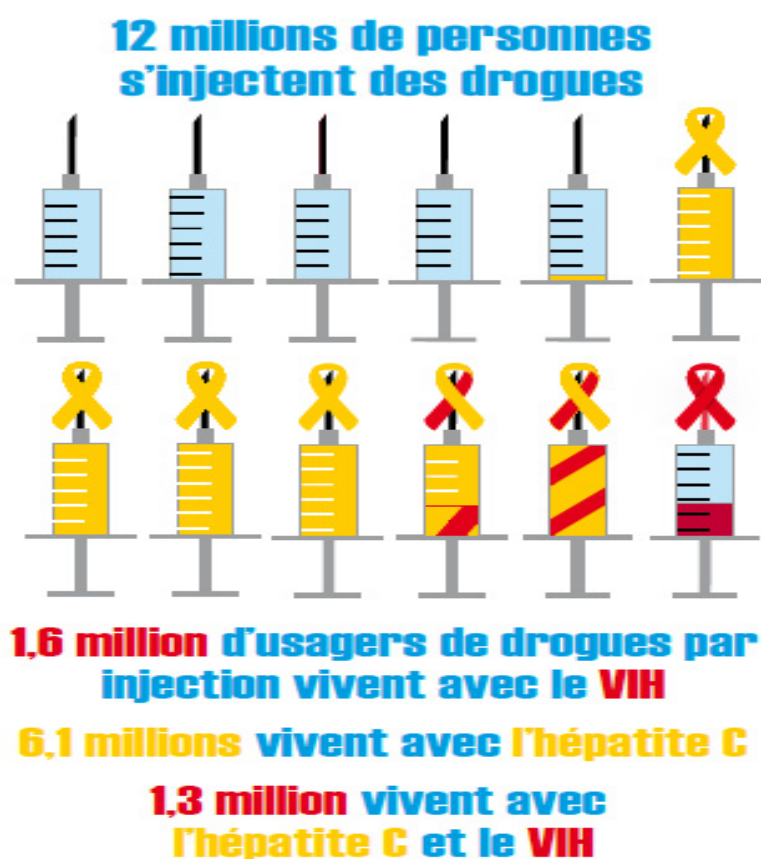


Figure 3. Représentation des UDIs vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C en 2015
Source : (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, 2017)

Il importe de souligner qu'en 2015, la cause de mortalité la plus importante chez les consommateurs de drogues est l'hépatite C, avec pas moins de 222 000 décès (**Figure 4**).

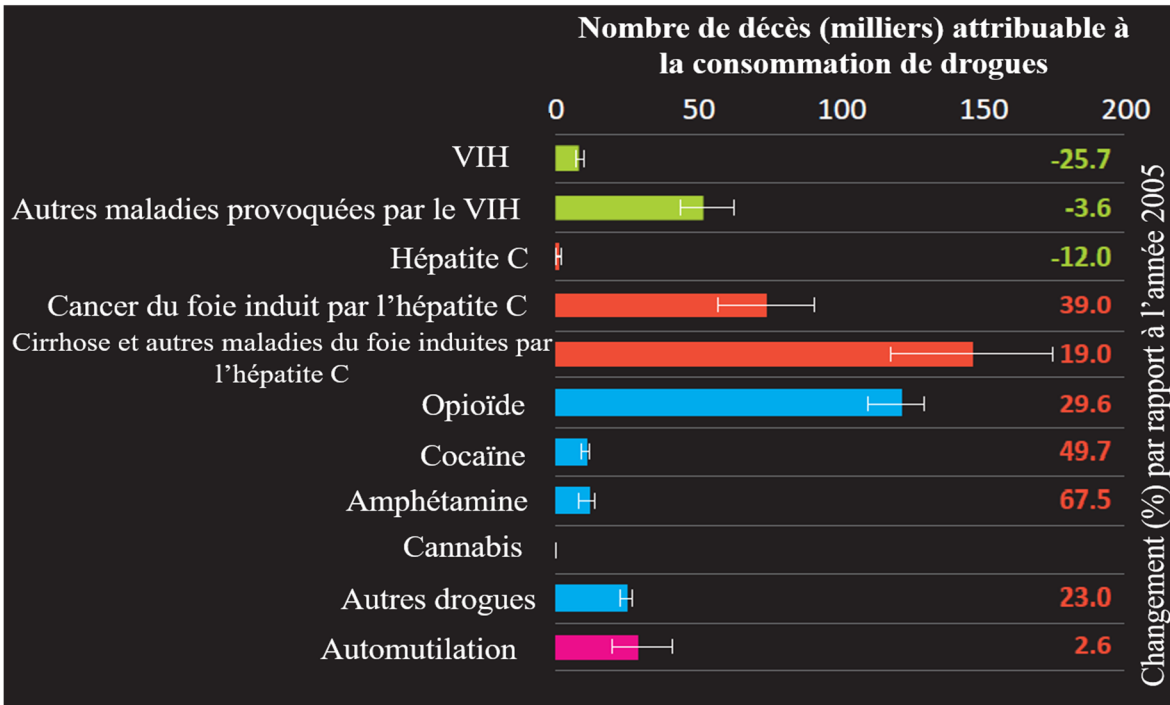


Figure 4. Nombre de décès attribuable à la consommation de drogue en 2015
Adapté de (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, 2017)

1.2.3. Facteurs de risque associés à la toxicomanie

Les hommes ne naissent pas tous égaux face à la drogue. En effet, sur l'ensemble des consommateurs, seule une minorité (environ 11 %) développe une addiction telle que définie par le DSM-V. Il existe trois principaux facteurs de risque, interagissant ensemble, qui rentrent en jeu dans le développement de la toxicomanie :

- Les facteurs individuels ;
- Les facteurs environnementaux ;
- Et les facteurs liés à la drogue (**Figure 5**).

Le psychiatre français Claude Olivenstein définissait d'ailleurs la toxicomanie comme étant « *la rencontre d'un produit, d'une personnalité et d'une circonstance* » (Rozaire et al., 2009).

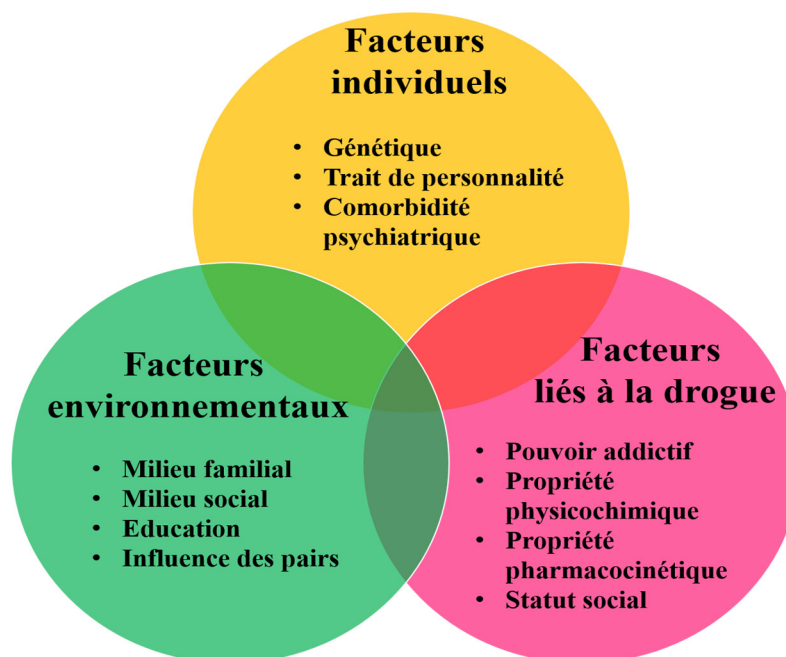


Figure 5. Facteurs de risque associés à la toxicomanie

1.2.3.1. Facteurs individuels

Parmi les facteurs de risque individuels on peut citer tout d'abord la génétique. Certains gènes ont tendance à protéger, tandis que d'autres promeuvent l'addiction. Par exemple, lorsque le gène *ALDH2*, codant pour l'aldéhyde déshydrogénase (une enzyme de dégradation de l'alcool), possède deux allèles *Lys487*, il devient inactif et augmente les effets aversifs de l'alcool (Brooks et al., 2009b; Brooks et al., 2009a). Ainsi, les personnes possédant le gène *ALDH2* inactif, telle que la population d'Asie de l'Est, ne présente qu'un très faible risque d'alcoolisme (Ducci and Goldman, 2012). À l'inverse, lorsque le gène codant pour la *COMT* (enzyme de dégradation de la dopamine) possède l'allèle *Met158*, il devient trois à quatre fois moins actif, et augmente le risque d'addiction (Tiihonen et al., 1999; Kauhanen et al., 2000).

On peut également citer les traits de la personnalité dans les facteurs individuels. Les individus ayant tendance à rechercher des sensations fortes ou de la nouveauté sont plus à risque

de développer une addiction (Rozaire et al., 2009). L'impulsivité, la faible estime de soi, le stress et l'anxiété sont également des facteurs de risque associés à la toxicomanie (Chakroun et al., 2004; Rozaire et al., 2009; NIDA, 2014).

Enfin, il convient de préciser qu'il existe une très forte comorbidité entre les troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie, la bipolarité ou encore la dépression, et la toxicomanie (Regier et al., 1990; Goldberg, 2001; Kessler et al., 2005). Ainsi, le risque de développer une addiction est multiplié par quatre chez les personnes atteintes de troubles psychiatriques (Chauvet et al., 2015).

1.2.3.2. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle primordial dans la vulnérabilité à l'addiction. Tout comme la génétique, ils peuvent soit protéger l'individu, soit au contraire promouvoir le développement et/ou l'expression de l'addiction. Le premier élément environnemental impliqué dans la vulnérabilité à l'addiction est le milieu familial. En effet, l'influence du milieu familial, spécialement durant l'enfance et l'adolescence, est particulièrement importante. Par exemple, au-delà de la génétique, des enfants ayant des parents, ou des membres de la familles, alcooliques, ou consommateurs de produits stupéfiants, ont plus de risques de développer plus tard un trouble lié à l'usage d'une substance psychoactive (NIDA, 2014). En outre, la dernière enquête québécoise sur le tabac, l'alcool, la drogue et le jeu, indique que les élèves du secondaire issus de familles monoparentales ou reconstituées, consomment plus d'alcool et de drogues que ceux issus de familles biparentales (Traoré et al., 2014).

Chez les jeunes, l'influence des pairs, et l'échec scolaire sont aussi des facteurs de risque (Rozaire et al., 2009). L'enquête sur la santé et les comportements lors de l'appel de préparation

à la défense (ESCAPAD) en France révèle que la consommation de cannabis est trois fois plus élevée chez des adolescents de 17 ans déscolarisés, que chez des lycéens du même âge (**Tableau II**) (Spilka et al., 2018).

Usages réguliers selon la situation scolaire (en %)			
	Élèves	Apprentis	Sortis du système scolaire
Tabac quotidien	22,0	47,3	57,0
Alcool régulier	7,5	18,4	12,6
Cannabis régulier	6,0	14,3	21,1

Source : enquête ESCAPAD 2017 (France métropolitaine), OFDT

Tableau II. Usage régulier de substances psychoactives chez les adolescents de 17 ans

Source : (Spilka et al., 2018)

Le milieu social est également à prendre en considération. Des études ont en effet montré que les populations les plus désavantagées économiquement sont plus touchées par la toxicomanie (Chauvet et al., 2015). Une étude canadienne révèle notamment que la prévalence des troubles liés à l'utilisation de substances et des troubles mentaux est plus élevée de 37 % chez les familles canadiennes à faible revenu (Caron and Liu, 2010).

Enfin, une fois l'addiction installée, les stimuli environnementaux se rapportant à la consommation de drogue (par exemple un lieu, un contexte, un objet, ou encore une personne) acquièrent une valeur motivationnelle, et sont capables de déclencher un *craving* pouvant amener un individu abstiné à rechuter (Childress et al., 1993; Volkow and Morales, 2015).

1.2.3.3. Facteurs liés à la drogue

Les derniers éléments impliqués dans la vulnérabilité à l'addiction sont les facteurs de risque qui concernent les propriétés de la drogue utilisée. En préambule, il s'avère nécessaire de signaler que les substances psychoactives ne possèdent pas le même pouvoir addictif. Le tabac, l'héroïne et la cocaïne sont les drogues les plus addictives, tandis que les utilisateurs d'amphétamines, de cannabis et d'hallucinogènes ne présentent qu'un faible taux d'addiction (**Figure 6**) (C. Anthony et al., 1994).

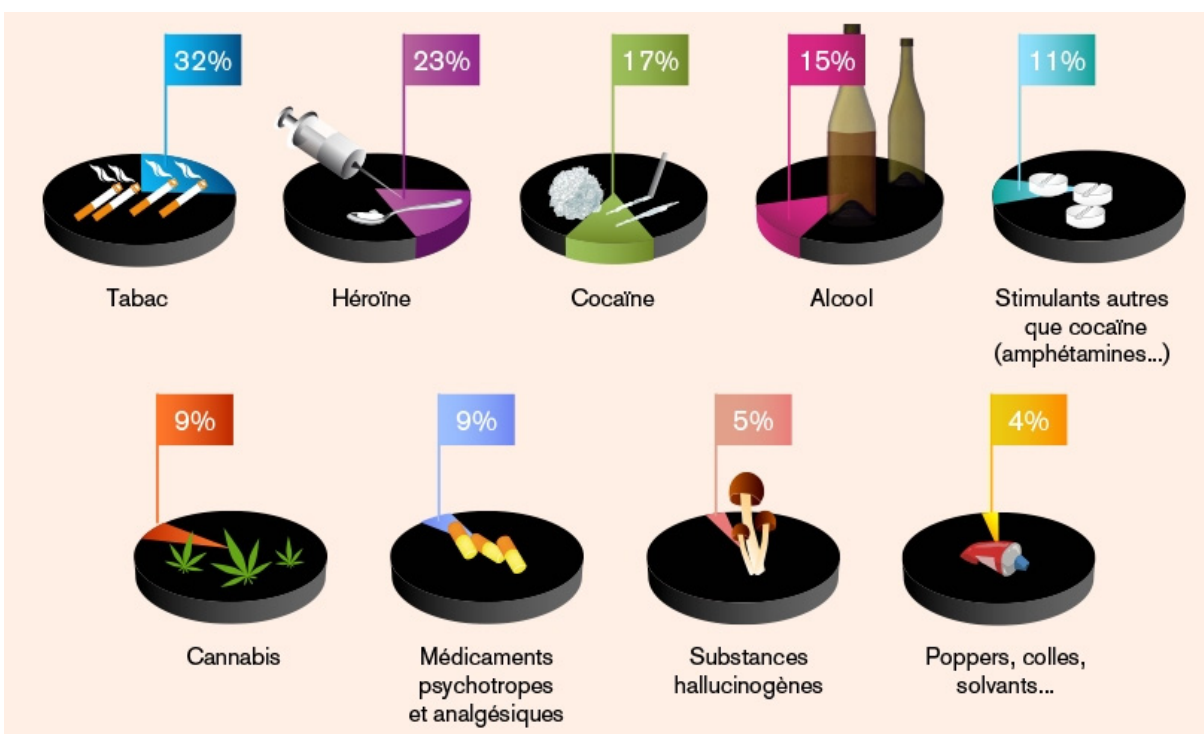


Figure 6. Pouvoir addictif des drogues

Part des usagers développant une dépendance à la substance qu'ils consomment.

Source : (INSERM, 2015)

La pharmacocinétique et les propriétés physicochimiques de la substance jouent un rôle essentiel dans la mise en place de l'addiction. Premièrement, au niveau des propriétés physicochimiques, plus une drogue est liposoluble, et plus elle traverse facilement la barrière

hémato-encéphalique pour atteindre le cerveau (Farre and Cami, 1991). Deuxièmement, au niveau pharmacocinétique, plus une drogue arrive au cerveau rapidement, plus son effet est puissant, et plus le consommateur a des risques de développer une toxicomanie (Volkow and Morales, 2015). La biodisponibilité² de la drogue, et la vitesse à laquelle elle arrive au cerveau dépendent de sa voie d'administration. Ainsi, pour une même drogue, les administrations intraveineuses ou pulmonaires sont plus addictives que des administrations orales ou intranasales (Allain et al., 2015).

Pour terminer, il convient de noter que le statut social d'une substance est également un facteur de risque. Par exemple le caractère licite de l'alcool et du tabac encourage et facilite leur consommation (Beitchman et al., 2005). En revanche plus une drogue est perçue comme nocive, et plus la consommation générale diminue (NIDA, 2014).

1.2.3.4. Autre facteur de risque

La précocité de la consommation de drogue est aussi un facteur de risque. En effet, le cerveau d'un adolescent, et en particulier le cortex préfrontal (voir la partie **1.3.1.1.3**), est encore en développement. Le cerveau d'un adolescent est donc beaucoup plus vulnérable aux effets des drogues que celui d'un adulte (NIDA, 2014; MILDECA, 2015). Ainsi, un individu qui commence à consommer des drogues durant l'adolescence a plus de chance de développer une toxicomanie qu'une personne ayant commencé à l'âge adulte (Karila, 2004).

Ne pas avoir cité la précocité de la consommation comme faisant partie des principaux facteurs de risque, est intentionnel. En effet, bien que ce facteur de risque soit aussi important

² Fraction d'une drogue atteignant la circulation sanguine sous forme inchangée

que les autres, il faut qu'il y ait une interaction entre les trois principaux facteurs de risque pour qu'un adolescent se mette à consommer.

Enfin, il s'avère aussi important de rappeler que la présence de facteurs de risque chez une personne, ne signifie pas forcément qu'elle développera une addiction au cours de sa vie (Chauvet et al., 2015).

1.2.4. Les théories de la toxicomanie

Depuis que la toxicomanie est considérée comme une maladie psychiatrique à part entière, plusieurs théories ont tenté d'expliquer son apparition. Dans ce chapitre, je décrirai les principales théories acceptées par le domaine scientifique.

1.2.4.1. Théorie de la motivation incitative

La motivation incitative est une théorie émise par les Drs Robinson et Berridge, selon laquelle l'administration répétée de drogue hypersensibilise les circuits neuronaux responsables de l'attribution d'une valeur motivationnelle à une récompense, et aux stimuli qui y sont associés (Robinson and Berridge, 1993). Ainsi, chez des personnes particulièrement vulnérables, l'exposition chronique à une substance d'abus augmente considérablement le désir pour la drogue, et par conséquent, la motivation à se la procurer (Robinson and Berridge, 2008). C'est alors cette motivation exacerbée, qui serait responsable de la transition d'une consommation récréative de drogue vers l'addiction. En outre, il importe de souligner que les auteurs de cette théorie font la distinction entre le désir pour une drogue et le plaisir ressenti. Ainsi, seul le désir pour la drogue serait augmenté de façon disproportionnée, tandis que le plaisir ressenti durant

la consommation ne serait pas affecté (Robinson and Berridge, 1993; Robinson and Berridge, 2008).

1.2.4.2. Théorie de la dérégulation homéostatique

La théorie de la dérégulation homéostatique formulée par les Drs Koob et Le Moal est elle-même inspirée de la théorie des processus opposants émise par les Drs Solomon et Corbit (Solomon and Corbit, 1974). D'après la théorie des processus opposants, pour toute réponse affective positive (A), une réponse affective négative (B) sera émise afin de restaurer l'homéostasie. Ainsi, lors des premières expositions à la drogue, le plaisir ressenti durant la consommation sera intense (processus A), alors que l'affect négatif dû à l'arrêt de la consommation (processus B) sera faible et de courte durée. Cependant, plus l'exposition à la drogue sera régulière, et plus le processus B sera important et long, allant jusqu'à masquer les effets du processus A (**Figure 7**) (Solomon, 1980).

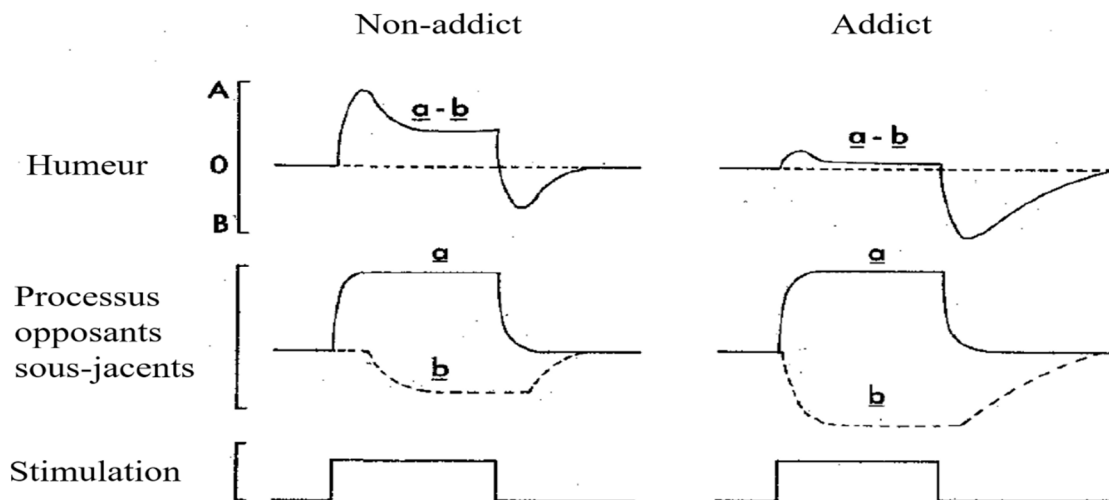


Figure 7. Représentation des processus opposants
Adapté de : (Solomon, 1980)

Pour leur théorie de la dérégulation homéostatique, les Drs Koob et Le Moal ont gardé le principe des deux processus opposants (Koob and Le Moal, 1997). Ils ont toutefois suggéré que lorsqu'une drogue est consommée de manière répétée, le processus B va tendre à ramener le système à l'homéostasie, mais va au contraire s'en éloigner de plus en plus, en créant différents points allostatiques (**Figure 8**). Ces points allostatiques seraient responsables de l'anhédonie et de l'affect négatif créé par l'ensemble des drogues d'abus (Koob and Le Moal, 1997, 2005).

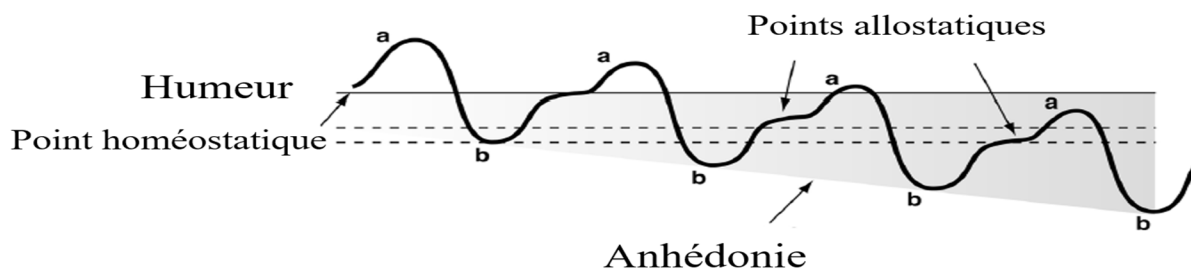


Figure 8. Représentation de la dérégulation homéostatique
Adapté de : (Koob, 2017)

Les théories des processus opposants et de la dérégulation homéostatique sont donc basées sur un renforcement négatif, selon lequel les toxicomanes consommeraient de la drogue afin d'éviter l'affect négatif survenant durant une période de sevrage (Koob and Volkow, 2010; Koob, 2017).

1.2.4.3. Théorie de l'automatisme (ou *habit*)

La théorie de l'automatisme a été formulée par les Drs Robbins et Everitt (Robbins and Everitt, 1999). Selon cette théorie, la recherche et la consommation de drogues sont initialement des comportements orientés vers un but (on parle de *goal-directed behavior*). Néanmoins, lorsque l'exposition à la drogue devient chronique, les stimuli qui y sont associés, vont contribuer à l'émergence d'une automatisation du comportement. La recherche et la

consommation de drogues deviennent alors habituelles ou automatisées (Everitt and Robbins, 2016). En outre, plus une tâche est automatisée et plus le contrôle sur l'action est faible ; c'est-à-dire que lorsque la recherche de drogue devient habituelle, le comportement n'est plus dirigé vers un but (Everitt and Robbins, 2005). Ainsi, un indice environnemental se rapportant à la drogue déclenchera la recherche de drogue de façon incontrôlée, indépendamment de la valeur de la récompense. D'après cette théorie, se seraient donc ces habitudes inadaptées qui seraient responsables de la recherche et de la consommation compulsive de drogues.

1.2.4.4. Théorie de l'*incentive habit*

L'*incentive habit* est une théorie récente développée par les Drs Belin et Everitt, prenant en considération toutes les théories précédemment citées (Belin et al., 2013). Selon cette théorie, l'utilisation répétée de drogue va générer une motivation disproportionnée envers la drogue et les stimuli qui y sont associés, de par la motivation incitative. La dérégulation homéostatique va également contribuer au fait que la drogue sera consommée de façon répétée, et en plus grande quantité. Parallèlement à cela, l'exposition chronique à une substance d'abus va faciliter la transition d'un comportement dirigé vers un but, à un comportement habituel ou automatisé, contrôlé par l'environnement. D'après cette théorie, ce serait donc l'ensemble de ces mécanismes qui serait responsable de la transition d'une consommation contrôlée vers une consommation compulsive de drogue (**Figure 9**).

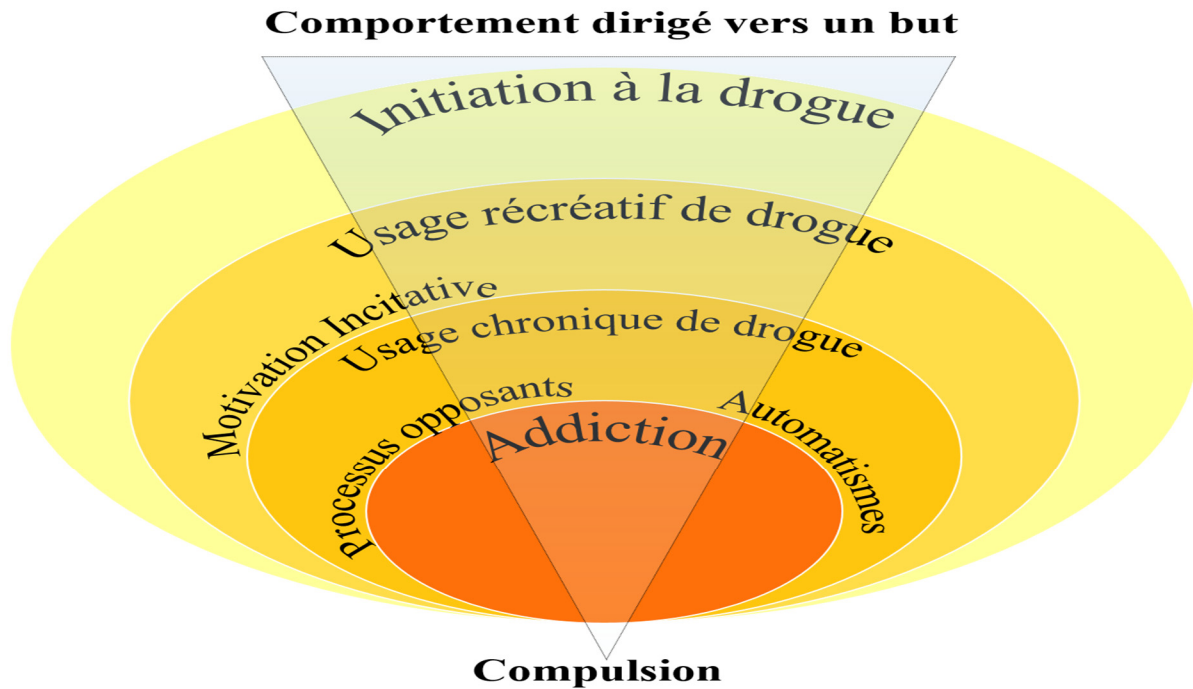


Figure 9. Représentation de l'*Incentive habit*
Adapté de : (Belin et al., 2013)

1.3. La neurobiologie de la toxicomanie

1.3.1. Le circuit de la récompense

Le circuit de la récompense (ou système de récompense) est un ensemble de structures cérébrales interconnectées, localisé le long du faisceau médian du prosencéphale (FMP). Ce circuit joue un rôle majeur dans l'initiation et le maintien de comportements indispensables à la survie telle que la recherche de nourriture, la reproduction ou encore l'évitement de dangers. Le circuit de la récompense a été découvert de manière accidentelle par deux chercheurs de l'université McGill à Montréal. En effet, à l'origine les Drs James Olds et Peter Milner étudiaient le rôle du système réticulé activateur (SRA) dans les processus d'apprentissage. Pour ce faire, des électrodes de stimulation étaient implantées au niveau du tegmentum de la

formation réticulée, puis les rats recevaient une stimulation intracérébrale chaque fois qu'ils se trouvaient à un endroit précis de leur cage. Alors que la majorité des rats évitait la zone dans laquelle ils avaient reçu la stimulation, un rat développa au contraire un comportement d'exploration de cette zone. Après vérification, les scientifiques ont remarqué que l'électrode avait été implantée par erreur au niveau de l'hypothalamus (Milner, 1989). Olds et Milner décidèrent alors de placer des animaux porteurs d'électrodes situées dans l'hypothalamus, dans des cages équipées d'un levier leur permettant de s'auto-administrer cette stimulation électrique. Ils constatèrent que les rats apprirent rapidement à s'auto-administrer une stimulation électrique : ce fût la découverte de l'autostimulation intracérébrale (ASI) (voir le **chapitre 1.4.3**) (Olds and Milner, 1954). Ainsi, grâce à leurs études, les Drs Olds et Milner ont démontré que la stimulation de certaines régions cérébrales (le système de récompense) produisait un renforcement positif³. Ils en ont déduit que c'est ce même système qui est activé par les récompenses naturelles primaires telles que la nourriture et l'eau.

1.3.1.1. Les principales structures du circuit de la récompense

1.3.1.1.1. Aire tegmentale ventrale (ATV)

L'ATV, située dans le mésencéphale, est considérée comme étant l'élément principal du circuit de la récompense. Cette structure est composée majoritairement de neurones dopaminergiques. Elle contient également 30 à 35 % de neurones GABAergiques, et de 2 à 5 % de neurones glutamatergiques (Nair-Roberts et al., 2008; Ntamati and Lüscher, 2016). L'ATV

³ Renforcement positif : Évènement qui augmente la fréquence d'un comportement ayant pour but l'obtention d'une récompense

est subdivisée en quatre parties : les noyaux parabrachialis pigmentosus (PBP) et paranigralis (PN) qui possèdent une forte densité de neurones dopaminergiques, ainsi que l'aire réflexus parafasciculus (PFR) et le tegmentum rostromédian (RMTg), composés essentiellement de neurones non-dopaminergiques (Ikemoto, 2007).

Les neurones dopaminergiques de l'ATV projettent sur des structures du système limbique (voie mésolimbique) comprenant le noyau accumbens (Nacc), l'amygdale et le pallidum ventral (PV), et sur des structures corticales (voie mésocorticale) tel que le cortex préfrontal (CPF). On parle également de voie mésocorticolimbique. Ces neurones dopaminergiques sont indispensables au circuit de la récompense car ils interviennent dans l'apprentissage et l'expression de comportements d'appétence (on parle aussi de comportements motivés), ainsi que dans l'attribution d'une valeur émotionnelle et motivationnelle à un stimulus environnemental se rapportant à une récompense (conditionnement Pavlovien) (Fields et al., 2007).

L'ATV reçoit des afférences glutamatergiques du CPF, du tegmentum dorsolatéral (LDT), du noyau pédonculopontin (PPT), de l'habenula, de l'hypothalamus latéral (HL), et du noyau dorsal du raphé (Qi et al., 2014; Volkow and Morales, 2015). Les neurones du CPF activent les neurones dopaminergiques de l'ATV projetant eux même sur le CPF, formant ainsi une boucle d'activation entre les deux structures (Carr and Sesack, 2000). Les neurones du HL et du LDT activent les neurones dopaminergiques projetant sur le CPF et sur le Nacc (Fields et al., 2007). L'ATV reçoit également des afférences GABAergiques principalement du Nacc et du PV (Conrad and Pfaff, 1976; Geisler and Zahm, 2005).

1.3.1.1.2. Amygdale

L'amygdale, ou complexe amygdalien est un ensemble de noyaux du système limbique, pouvant être regroupé en trois groupes : le noyau basal de l'amygdale (BLA), le noyau central de l'amygdale (CeA) et le noyau médian (Veinante, 2009). Le BLA est composé de neurones glutamatergiques projetant sur le CPF, le Nacc, l'hippocampe et le CeA (Shinonaga et al., 1994; Pikkarainen et al., 1999; Gabbott et al., 2006). Il reçoit des afférences glutamatergiques principalement de la partie prélimbique du CPF et de l'hippocampe (Kishi et al., 2006). Le CeA est composé de neurones GABAergiques projetant en autres sur l'ATV, le HL, le PV et le locus coeruleus (Yoshida et al., 2006; Janak and Tye, 2015).

La fonction de l'amygdale est d'attribuer une valeur émotionnelle positive ou négative à un évènement. De par ses projections, particulièrement celles du BLA dans le Nacc et le CPF, l'amygdale est responsable de l'association entre une récompense et les stimuli environnementaux qui y sont associés (Di Ciano and Everitt, 2004; Wassum and Izquierdo, 2015).

1.3.1.1.3. Le cortex préfrontal (CPF)

Le CPF est la partie antérieure du lobe frontal. Il est constitué d'un ensemble de régions impliquées dans les fonctions exécutives telles que : la prise de décision, la planification de tâche, l'attribution d'une valeur à une récompense, ainsi que dans l'inhibition. La partie dorsale du CPF, composée entre autres du cortex cingulaire antérieur et du cortex prélimbique, est responsable de la prise de décision, du contrôle inhibiteur et de la planification. La partie ventrale du CPF, composée des cortex orbitofrontal et infralimbique, est responsable de l'attribution d'une valeur à une récompense (Volkow and Morales, 2015).

Le CPF est un élément clé du circuit mésocorticolimbique car il reçoit des afférences dopaminergiques de l'ATV, et glutamatergiques du BLA, de l'hippocampe, et du thalamus. Il envoie à son tour des efférences glutamatergiques au sein de l'ATV, du BLA, du Nacc et de l'hippocampe (Muller Ewald and LaLumiere, 2017).

1.3.1.1.4. Le Noyau accumbens (Nacc)

Le Nacc est une structure ventrale du striatum qui a été décrite pour la première fois par Théodore Zieher au début des années 1900 (Schofield et al., 2016). Il est composé à 90 % de neurones GABAergiques, que l'on nomme neurones épineux moyens (MSN de l'anglais *Medium Spiny Neuron*), et d'environ 10 % d'interneurones GABAergiques et cholinergiques (Kawaguchi et al., 1995; Schofield et al., 2016). Le Nacc est divisé en deux compartiments : le *shell*, constituant une sorte de coquille au Nacc, et le *core* du Nacc situé au centre. L'expression de la calbindine-D28k permet de distinguer ces deux compartiments. En effet, le *core* du Nacc exprime beaucoup de calbindine-D28k alors que le *shell* n'en exprime que très peu (Zahm and Brog, 1992; Jongen-Relo et al., 1994). Ces régions se différencient également par leurs connectivités (afférences et efférences), ainsi que par leurs fonctions.

Le *shell* du Nacc reçoit des afférences glutamatergiques de la partie infralimbique du CPF, de l'hippocampe, du thalamus et du BLA, ainsi que des afférences dopaminergiques de la partie médiane de l'ATV. Les neurones du *shell* projettent quant à eux essentiellement sur le PV, le HL et l'ATV. Le *core* du Nacc reçoit des afférences glutamatergiques principalement de la partie prélimbique du CPF et du BLA, ainsi que des afférences dopaminergiques de la partie latérale de l'ATV. Les MSNs du *core* projettent sur le PV, l'ATV et la substance noire.

Le *shell* du Nacc est responsable des effets renforçants primaires d'une récompense, il donne notamment une valeur motivationnelle aux stimuli intéroceptifs de la récompense. Le

core du Nacc est quant à lui responsable de la valeur motivationnelle qu'acquièrent les stimuli environnementaux se rapportant à la récompense (stimuli conditionnés), et de la réponse comportementale (ou l'effort) nécessaire à l'obtention de la récompense. Ainsi, le Nacc dans son ensemble, est une interface entre les systèmes limbique et moteur.

La **figure 10** représente de façon simplifiée l'interaction entre les principales structures impliquées dans le circuit de la récompense.

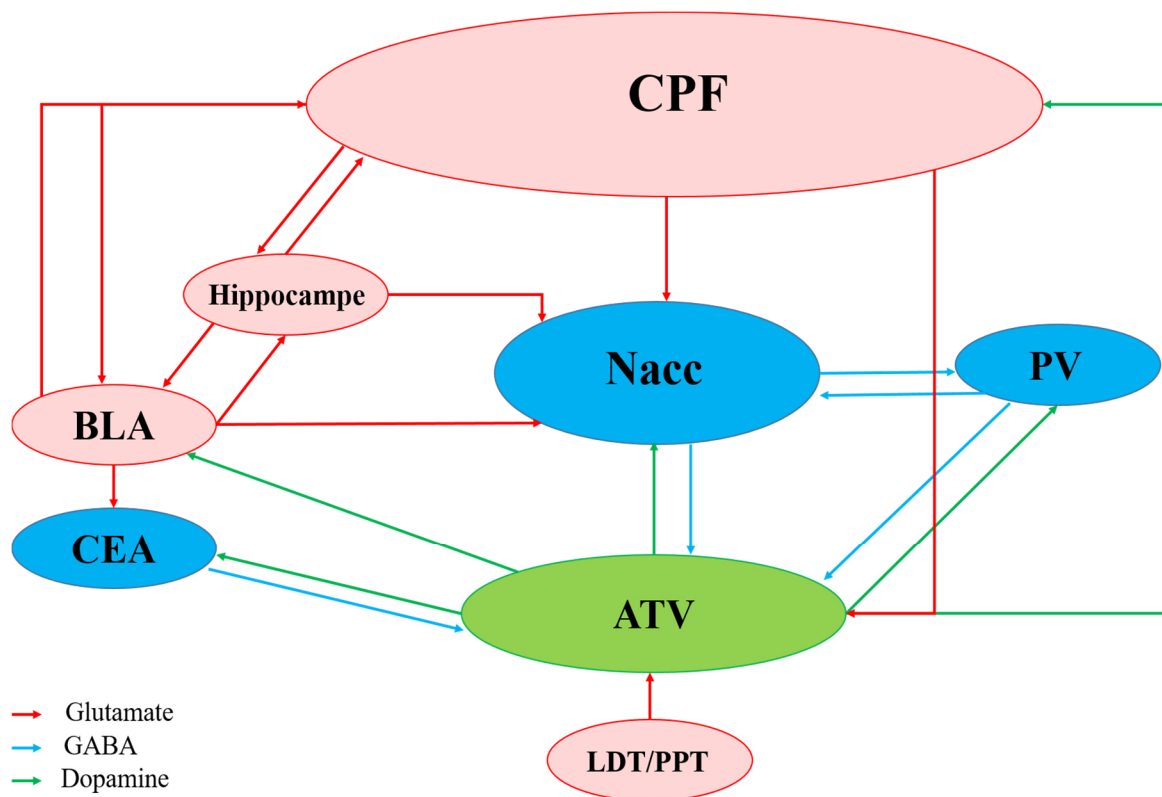


Figure 10. Substrats neuronaux impliqués dans la récompense

ATV= aire tegmentale ventrale ; Nacc= noyau accumbens ; BLA= noyau basolatéral de l'amygdale ; CEA= noyau central de l'amygdale ; PV= pallidum ventral ; CPF= cortex préfrontal ; LDT= tegmentum dorsolatéral ; PPT= noyau pédonculopontin

1.3.2. Action des drogues sur le circuit de la récompense

1.3.2.1. Effets aigus

Les drogues d'abus, malgré leurs caractéristiques pharmacologiques différentes, ont la capacité commune d'augmenter la libération de dopamine au sein du *shell* du Nacc (Di Chiara and Imperato, 1988; Di Chiara, 2002). Les effets renforçants et psychomoteurs des psychostimulants dépendent essentiellement de la libération dopaminergique dans le *shell* (Parkinson et al., 1999; Everitt and Robbins, 2005). Les études cliniques ont montré que l'effet euphorisant intense (le *high*) produit par la cocaïne et le méthylphénidate, était causé par une libération intense et rapide de dopamine au sein du striatum (y compris dans le Nacc) (Volkow et al., 1995; Volkow et al., 1999a; Koob and Volkow, 2010; Volkow and Morales, 2015).

1.3.2.2. Effets chroniques

Lorsque la drogue est prise de manière répétée, les stimuli associés à la drogue acquièrent une valeur motivationnelle (on parle alors de stimuli conditionnés : SC), et déclenchent une libération de dopamine dans le *core* du Nacc. Toutefois, l'association entre la drogue et ces stimuli conditionnés (SCs) ne dépend pas uniquement de la transmission dopaminergique dans le *core*. Elle dépend également de la transmission dopaminergique dans le BLA, et de la transmission glutamatergique du BLA vers le *core* du Nacc. Une étude préclinique a montré qu'injecter un antagoniste dopaminergique dans le BLA, ou injecter un antagoniste glutamatergique dans le *core* du Nacc, empêche l'acquisition du comportement de recherche de cocaïne sous contrôle des SCs (Di Ciano and Everitt, 2004).

Par ailleurs, la consommation répétée de la majorité des drogues d'abus (excepté le cannabis) provoque la désensibilisation des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum

(Volkow and Baler, 2014). La diminution de ces récepteurs induit un hypofonctionnement du CPF, et notamment du cortex cingulaire antérieur et du cortex prélimbique, impliqués dans l'inhibition de certains comportements, dans la prise de décision et dans la planification (Koob and Volkow, 2010). Ainsi, les cocaïnomanes démontrent des déficits dans les fonctions exécutives telles que la prise de décisions, et l'impossibilité de réfréner un désir urgent pour la drogue (Bolla et al., 2003; Aharonovich et al., 2006).

1.3.2.3. Abstinence et affect négatif

Toutes les drogues d'abus provoquent l'émergence d'un état émotionnel négatif durant une période de sevrage, se traduisant le plus souvent par une irritabilité accrue, un état dysphorique, une anhédonie, ainsi qu'une perte de motivation (Koob and Volkow, 2010). Cet état s'explique par une baisse du tonus dopaminergique dans le cerveau (D'Souza and Markou, 2010). Des études ont en effet montré que, durant une période d'abstinence aux psychostimulants (cocaïne, amphétamine et la nicotine), on observe une baisse du niveau basal de dopamine dans le Nacc (Rossetti et al., 1992; Rahman et al., 2004; Broom and Yamamoto, 2005). En outre, de récentes études révèlent que la diminution du tonus dopaminergique est due à l'activation des neurones glutamatergiques de l'habenula, projetant sur la partie RMTg de l'ATV (Lammel et al., 2012; Lammel et al., 2014). Ainsi, l'activation du RMTg (structure GABAergique) inhibe 90 % des neurones dopaminergiques de l'ATV (Ikemoto and Bonci, 2014).

Ce sentiment négatif s'explique également par le fait que l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (aussi appelé axe du stress) est activé durant les périodes de sevrage aux principales drogues d'abus (Koob and Volkow, 2010). Ainsi, durant une période de sevrage, il y aura une

production accrue de CRF (pour *corticotropin-releasing factor*) par le CeA et l'hypothalamus, ce qui provoque la libération des hormones du stress, à savoir l'adrenocorticotropine (ACTH) et le cortisol (Koob and Kreek, 2007). Cet état émotionnel négatif peut d'ailleurs être inhibé par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CRF (Koob, 2017).

1.3.2.4. *Craving* amenant à la rechute

Chez l'homme, tout comme chez l'animal, la rechute peut être déclenchée par la drogue elle-même, par des SCs, ou par le stress (Childress et al., 1993; de Wit, 1996; Carter and Tiffany, 1999; Sinha, 2001). Les études précliniques ont démontré que la transmission glutamatergique du CPF vers le Nacc est responsable de la recherche de drogue. En effet, l'inactivation pharmacologique ou optogénétique du cortex prélimbique atténue la vulnérabilité à la rechute, qu'elle soit déclenchée par la drogue, le stress ou les SCs (Kalivas, 2009). Néanmoins, lorsque la recherche de drogue est induite par des SCs, l'interaction fonctionnelle entre le BLA, la partie prélimbique du CPF et le *core* du Nacc est également nécessaire. En effet, l'inactivation des projections du BLA dans le Nacc ou dans le CPF atténue la vulnérabilité à la rechute (Stefanik and Kalivas, 2013). L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et la libération de CRF par le CeA interviennent quant à elles dans la recherche de drogue induite par le stress (Koob and Volkow, 2010; Koob and Volkow, 2016). Il a notamment été montré que bloquer la neurotransmission de CRF, ou l'action du cortisol, atténue la vulnérabilité à la rechute induite par le stress (Mantsch et al., 2015).

Les études de neuroimagerie fonctionnelle démontrent que, chez les toxicomanes, la présentation de stimuli associés aux drogues d'abus active le CPF et l'amygdale (Franklin et al., 2007; Koob and Volkow, 2010). En outre, l'activation du CPF est positivement corrélée à la

sensation de *craving* (Volkow et al., 1999b; Wang et al., 1999; Volkow and Baler, 2014). De surcroît, une étude clinique révèle qu'une injection de méthylphénidate induit une activation exacerbée du cortex orbitofrontal (impliqué dans l'attribution d'une valeur à une récompense) et du cortex cingulaire antérieur (impliqué dans la prise de décision) chez des cocaïnomanes, alors que parallèlement, elle provoque une diminution de l'activité de ces zones chez des individus non-addict (Volkow et al., 1991).

Ainsi, chez les personnes souffrant d'addiction, l'activité du CPF est considérablement réduite en absence de drogue, alors que cette région du cerveau devient hyperactive en présence de drogues et de SCs. Ces altérations du CPF expliquent notamment le fait que les toxicomanes peuvent être sincères dans leur désir d'arrêter la drogue, et que parallèlement, ils soient incapables de résister au *craving*, et continuent à consommer en dépit des conséquences négatives (Volkow et al., 2016).

Par ailleurs, des données à la fois précliniques et cliniques ont révélé que chez des individus addicts, une réexposition à la drogue induit une libération de dopamine moins importante dans le Nacc, que chez des individus non-addict (Muller et al., 2014; Volkow et al., 2014; Volkow et al., 2016). Ce paramètre explique entre autres le critère diagnostique numéro 10 du DSM-V, à savoir une tolérance et la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir l'effet désiré (voir **Tableau I**).

En conclusion, les drogues d'abus ont la capacité de court-circuiter le circuit de la récompense afin de contrôler le comportement du consommateur. Ainsi, les drogues vont diminuer l'intérêt du consommateur pour les récompenses naturelles, et exagérer la motivation pour la substance.

1.4. Les modèles animaux utilisés pour la toxicomanie

L'utilisation de modèles animaux pour l'addiction aux drogues est une étape essentielle et indispensable, d'une part, pour la compréhension des mécanismes par lesquels la toxicomanie se développe et se maintient, et d'autre part, pour le développement de traitements anti-addiction. En effet, les études chez l'homme possèdent un certain nombre de limites. D'une part, d'un point de vue éthique, il est interdit d'employer des approches neurobiologiques invasives pour étudier l'addiction. D'autre part, il n'est pas non plus possible d'administrer expérimentalement une drogue à des personnes qui n'en consomment pas, ou à des individus en cure de désintoxication. Enfin, lors d'une étude clinique, il est difficile de contrôler et de quantifier efficacement la consommation de drogue d'une personne, car premièrement, la pureté du produit peut varier, et deuxièmement, la personne peut mentir sur l'utilisation du produit, et utiliser différents types de drogues sur une même période (Kedia et al., 2007; Verdejo-García et al., 2013). Les études précliniques représentent alors une étape incontournable pour la recherche anti-addiction.

Dans ce chapitre, je présenterai les quatre principaux modèles animaux utilisés pour étudier la toxicomanie. Néanmoins, il est important de garder en mémoire que ces différents paradigmes ne modélisent que certains aspects de l'addiction, et ne peuvent en aucun cas reproduire de façon exacte la pathologie humaine.

1.4.1. La sensibilisation psychomotrice

La sensibilisation psychomotrice, aussi appelée sensibilisation comportementale ou tolérance inverse, est un modèle animal qui a longtemps été utilisé pour évaluer l'influence

d'une exposition répétée à la drogue sur le circuit de la récompense (Kalivas and Stewart, 1991; Vanderschuren and Kalivas, 2000). Ce modèle a été caractérisé à la fin des années 1960, quand des chercheurs ont constaté qu'une administration non-contingente répétée d'une même dose d'amphétamine entraînait une augmentation progressive et durable de l'activité locomotrice des rats (Robinson and Becker, 1986). Il a par la suite été montré que le phénomène de sensibilisation psychomotrice s'étendait à d'autres drogues telles que la cocaïne, la nicotine et les opiacés (Vanderschuren and Kalivas, 2000). En outre, cette sensibilisation peut persister des années après l'arrêt des injections (Paulson et al., 1991). La capacité des drogues à augmenter l'activité locomotrice des animaux est due au fait qu'elles augmentent la libération dopaminergique au sein du Nacc (Robinson et al., 1988; Johnson and Glick, 1993; Parsons and Justice, 1993; Kalivas and Duffy, 1995). En d'autres termes, une administration intermittente répétée de drogues sensibilise les neurones à dopamine de la voie mésolimbique. Les Drs Robinson et Berridge ont alors suggéré que les neuroadaptations sous-tendant la sensibilisation psychomotrice sont responsables de l'augmentation du désir pour la drogue : il s'agit de la **théorie de la motivation incitative** (Robinson and Berridge, 1993; Robinson and Berridge, 2008). Ainsi, une molécule qui serait capable de bloquer le développement et/ou l'expression de la sensibilisation psychomotrice serait une cible thérapeutique potentielle contre l'addiction (Morani et al., 2012).

1.4.2. Préférence de place conditionnée

La préférence de place conditionnée (PPC) est un modèle animal de conditionnement classique (aussi appelé conditionnement Pavlovien), permettant d'évaluer de façon simple le pouvoir récompensant ou aversif d'une molécule. La PPC se décompose en trois phases : une

phase de pré-conditionnement, une phase de conditionnement et une phase de test. Durant la phase de pré-conditionnement, l'animal est placé dans une cage composée deux compartiments bien distincts (par la couleur, la texture du sol, et/ou l'odeur). L'animal peut circuler librement entre ces deux compartiments pendant cette phase. Lors de la phase de conditionnement, l'animal reçoit par exemple une injection de drogue dans un compartiment précis durant les jours impairs, et une injection de solvant dans l'autre compartiment durant les jours pairs. L'animal associera alors l'effet de la drogue aux indices environnementaux du compartiment. Le jour du test, l'animal a de nouveau accès aux deux compartiments, et le temps passé dans chacun d'eux est comptabilisé. Lorsque l'animal passe plus de temps dans le compartiment associé à la drogue, on estime que celle-ci possède des propriétés récompensantes. À l'inverse, si l'animal passe plus de temps dans l'autre compartiment, on suppose que la drogue est plutôt aversive. La PPC est une procédure peu coûteuse, et facile à mettre en œuvre, néanmoins elle n'apporte qu'une information qualitative sur la drogue (préférence, indifférence, ou aversion) (Garcia Pardo et al., 2017).

1.4.3. Autostimulation intracérébrale

Tel que nous l'avons vu dans la partie **1.3.1**, l'ASI est une technique de conditionnement opérant inventée par Olds et Milner (Olds and Milner, 1954). Pour réaliser l'ASI, une électrode de stimulation doit tout d'abord être implantée dans le faisceau médian du prosencéphale (FMP), généralement au niveau du HL, car la stimulation de cette structure induit un renforcement positif rapide et très puissant (Negus and Miller, 2014). Par la suite, les animaux sont entraînés à produire une réponse opérante (par exemple un appui sur un levier), afin d'obtenir une stimulation électrique intracérébrale.

Edmonds et Gallistel (1974) ont développé un protocole de renforcement permettant d'évaluer l'effet d'une variable indépendante (telle qu'une drogue) sur le signal de récompense induit par une stimulation électrique ; il s'agit du paradigme de déplacement de la courbe (*curve-shift paradigm*). Ce protocole s'inspire des courbes dose/réponse utilisées en pharmacologie pour étudier l'effet d'une molécule sur une réponse physiologique, mais au lieu de faire varier les concentrations d'une molécule, on fait varier la fréquence de stimulation ; on obtient alors une courbe fréquence/réponse (F/R). Tout comme les courbes dose/réponse, les courbes F/R revêtent une forme sigmoïdale. Le seuil de récompense est ensuite défini comme étant la fréquence induisant un taux de réponse égale à 50 % du taux de réponse maximale (M50). Lorsqu'un traitement pharmacologique déplace la courbe F/R vers la droite (augmentation du M50), on en déduit que ce traitement atténue le signal de récompense induit par la stimulation électrique et entraîne de l'anhédonie. Il faut donc une fréquence plus élevée pour obtenir un effet de récompense. À contrario, si un traitement déplace la courbe F/R vers la gauche (diminution du M50), on infère que ce dernier amplifie le signal de récompense induit par la stimulation (**Figure 11**). C'est notamment le cas des drogues d'abus qui ont la capacité d'amplifier l'effet de récompense induit par une stimulation électrique (Wise, 1996). La réponse maximale est quant à elle un indice de la capacité de l'animal à produire une réponse opérante. Ainsi, un traitement qui diminue la réponse maximale atténue la performance motrice de l'animal. L'ASI est un bon modèle pour étudier le potentiel d'abus d'une substance, il permet également de mesurer le phénomène d'anhédonie se développant durant une phase d'abstinence. Ce protocole sera détaillé dans la partie **Matériels et Méthodes de l'étude 3**.

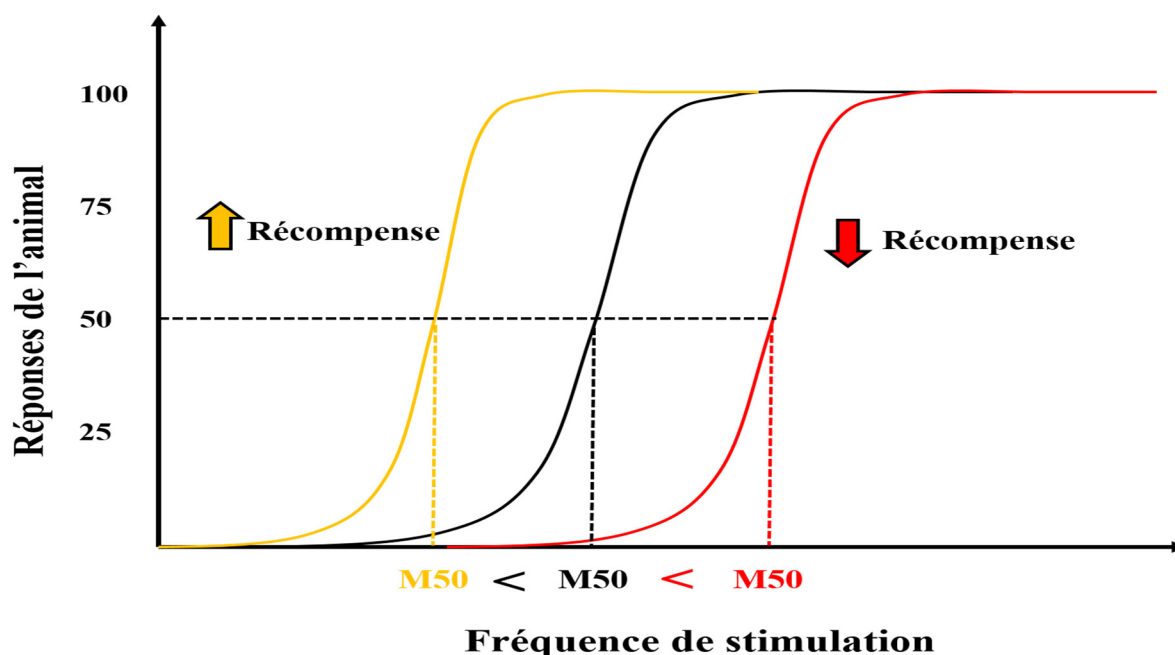


Figure 11. Paradigme du déplacement de la courbe

Lorsqu'un traitement déplace la courbe F/R vers la gauche (diminution du M50), il y a une amplification de la récompense. Lorsqu'un traitement déplace la courbe F/R vers la droite (augmentation du M50), il y a une diminution de la récompense.

1.4.4. Auto-administration intraveineuse

Parmi les modèles animaux utilisés pour l'étude de la toxicomanie, l'auto-administration est le paradigme ayant la meilleure validité d'aspect, car le comportement et la voie d'administration se rapprochent du comportement humain (Garcia Pardo et al., 2017). En outre, ce modèle possède également une bonne validité prédictive car d'une part il reproduit un certain nombre de symptômes de l'addiction humaine, et d'autre part, à l'exception des drogues hallucinogènes, toutes les drogues consommées par l'homme sont auto-administrées chez le rat (Schuster and Thompson, 1969; Spanagel, 2017). Il s'agit d'une technique de conditionnement opérant inventée par le Dr James Weeks en 1962 (Weeks, 1962). Un cathéter est d'abord implanté dans la veine jugulaire des animaux, puis ces derniers sont entraînés à produire une

réponse opérante afin de s'auto-administrer la drogue. En fonction des symptômes que l'on souhaite étudier (motivation, compulsion, rechute), il est possible de faire varier un grand nombre de paramètres, tels que la quantité maximale de drogue consommée, l'intervalle entre les prises de drogue ou encore l'effort que l'animal doit fournir pour obtenir la drogue (Panlilio and Goldberg, 2007). Pour ce faire, il existe une multitude de protocoles de renforcement.

Le protocole de renforcement le plus simple est le protocole à ratio fixe 1 (FR1 de l'anglais *Fixed Ratio 1*), durant lequel chaque appui sur le levier provoque une infusion de drogue. Le FR1 est généralement utilisé durant la phase d'acquisition de l'auto-administration, c'est notamment l'outil idéal pour déterminer le potentiel d'abus d'une substance. Toutefois, ce protocole n'apporte qu'une information qualitative sur le potentiel d'abus d'une substance (induit ou non un renforcement positif), mais ne permet pas de réellement quantifier la valeur récompensante du produit.

Le protocole de renforcement à ratio progressif est quant à lui utilisé pour mesurer la motivation d'un animal à consommer une drogue. Sous ce protocole, le nombre d'appuis nécessaire à l'obtention de la drogue est augmenté de manière exponentielle après chaque infusion. L'animal doit alors fournir un effort de plus en plus important afin d'obtenir sa récompense. Le point de rupture, correspondant au dernier ratio atteint par l'animal avant d'abandonner la tâche, est le principal indice de la motivation. Ce protocole sera décrit en détail dans la partie **Matériels et Méthodes de l'étude 1**.

Pour la réalisation de ce travail de thèse, trois des quatre principaux modèles animaux présentés ci-dessus ont été utilisés, à savoir : l'auto-administration intraveineuse, la sensibilisation psychomotrice et l'ASI.

2. La cocaïne

2.1. Du cocaïer à la cocaïne

2.1.1. La plante

Le cocaïer est un arbuste appartenant à la famille des Erythroxylacées, mesurant entre 1.5 et 2 mètres lorsqu'il est cultivé, mais pouvant atteindre des hauteurs de 5 à 6 mètres à l'état sauvage. Cet arbuste, originaire du Pérou, pousse généralement entre 700 et 1700 mètres d'altitude dans des régions d'Amérique du Sud au climat doux et humide telles que le Venezuela, la Bolivie ou encore la Colombie. Il est constitué d'une écorce, de rameaux et de branches de couleurs rougeâtres (son nom latin *Erythroxylon coca*, signifiant d'ailleurs bois de couleur rouge), de feuilles pétiolées de formes ovales mesurant entre 5 et 8 cm, et de fleurs blanches de type pentamère donnant naissance à des drupes à noyau rouge. Il existe plus de 230 espèces de cocaïers, néanmoins la pharmacopée française en distingue deux contenant de la cocaïne : l'*Erythroxylon coca*, décrit par Lamarck en 1786, pousse généralement dans les régions humides situées sur le versant oriental de la cordillère des Andes, notamment en Bolivie, et dans la région de Huánuco au Pérou ; l'*Erythroxylon novogranatense* décrit par Morris en 1895, pousse quant à elle dans des régions au climat chaud et sec telles que la Colombie et le nord du Pérou (Richard, 1994). Chacune de ces deux espèces possède deux variétés différentes : *Erythroxylon coca* var. *coca* et *Erythroxylon coca* var. *ipadu* pour la première, et *Erythroxylon novogranatense* var. *novogranatense* et *Erythroxylon novogranatense* var. *truxillense* pour la seconde espèce (Dewick, 2009).

Les feuilles du cocaïer (que l'on nomme communément feuilles de coca, ou simplement coca), sont composées entre autres de tanins, de flavonoïdes, d'acide chlorogénique, de polysaccharides, ainsi qu'une huile essentielle riche en salicylate de méthyle. Néanmoins, les principaux composants de ces feuilles sont les alcaloïdes. En effet, la coca contient une dizaine d'alcaloïdes tropaniques (dérivant tous de l'ornithine) ; le plus important d'entre eux étant le méthyl-benzoyl-ecgonine, plus connu sous le nom de cocaïne. En effet, la cocaïne représente 40 à 50 % des alcaloïdes totaux de la plante (Moore and Casale, 1994).

2.1.2. Histoire

Les archéologues s'accordent à dire que la culture et la consommation de la coca dans les Andes remontent à plus de 5000 ans. Des fouilles archéologiques ont en effet mis en évidence de nombreuses peintures murales, céramiques, poteries ainsi que des statuettes représentant des hommes ayant une protubérance sur l'une des joues, caractérisant les mâcheurs de coca (Llorca, 2011). Le terme « khoka » provient d'ailleurs du peuple Aymara (il s'agit d'un peuple amérindien précolombien ayant vécu sur les rives du lac Titicaca bien avant l'arrivée des Incas) (Richard, 1994). Selon plusieurs légendes Andines, la coca est un cadeau divin servant à préserver la population de la faim, de la soif et de la fatigue. Les Incas qui à leur tour utilisaient la coca pour ses propriétés stimulantes, s'en servaient également à des fins sociales et politiques, en tant que taxe d'imposition, ou encore de récompenses. La coca était aussi utilisée au cours de cérémonies religieuses, et de fêtes traditionnelles Incas. Ce n'est qu'à l'arrivée des premiers conquistadors, que les Espagnols découvrirent cette plante. Pedro Cieza de León en 1550 fut l'un des premiers à décrire la façon dont les Indiens mâchaient les feuilles de coca afin de ne plus ressentir la faim et la fatigue. Puis, en 1580, le Dr Nicolas Monardes de Séville rapporta

les premières feuilles de coca en Espagne. Cette plante restera néanmoins assez impopulaire en Europe pendant plus d'un siècle. Ce n'est qu'au siècle des lumières que l'intérêt pour la coca grandit chez les européens. Le botaniste français Joseph de Jussieu ramena en 1750 un spécimen de cet arbre à Paris, puis, c'est en 1786 que le naturaliste Jean-Baptiste Lamarck lui donna le nom d'*Erythroxylon coca* (Domić, 1992).

2.1.3. De la découverte à la prohibition de la cocaïne

En 1855, le chimiste Allemand Friedrich Gaedecke isola par distillation d'un extrait de feuilles de coca séchées, un concentré d'alcaloïdes cristallin qu'il dénomma « *Erythroxyline* ». Quatre années plus tard, un naturaliste autrichien du nom de Karl von Scherzer rapporta des feuilles de coca à Vienne qu'il confia par la suite à Friedrich Wölher ; un chimiste allemand devenu célèbre pour avoir synthétisé l'urée en 1828. C'est en 1860 qu'Albert Niemann, l'un des étudiants en chimie de Wölher, isola et purifia la cocaïne. Puis en 1865, Wilhelm Lossen, lui aussi étudiant de Friedrich Wölher, en détermina la formule chimique. Cet alcaloïde gagna alors en popularité, tant dans le milieu médical que chez le grand public. En effet, en 1863 le pharmacien français Angelo Mariani élaborait une boisson tonifiante à base de vin de Bordeaux dans lequel des feuilles de coca avaient été préalablement infusées. C'était la naissance du Vin Mariani, qui fut prescrit par le corps médical, et recommandé par de nombreuses personnalités de l'époque telles que Jules Verne, Emile Zola, Anatole France ou encore le pape Léon XIII. Pour répondre à la demande du marché Américain, le pharmacien John Smith Pemberton créa en 1885, une boisson tonique inspirée du vin Mariani qu'il appela premièrement « *French wine of Coca, ideal tonic* » et qui deviendra en 1888 le célèbre Coca-Cola. Ainsi, à la fin du XIXème siècle l'usage de cette drogue se démocratisa. Outre le vin Mariani et le Coca-Cola, la cocaïne

rentrait dans la composition de nombreux produits tels que des cigarettes, ou encore dans des pastilles pour la gorge (Hamid, 1998) (**Figure 12**).



Figure 12. Photographies illustrant des produits contenant de la cocaïne

De gauche à droite : Pastilles pour la gorge contenant de la cocaïne, et une publicité pour le vin mariani représentant le pape Léon XIII

Adapté de (Retailleau, 2015)

Au niveau médical, la cocaïne fut utilisée comme anesthésique local pour la première fois en 1884 par l'ophtalmologiste Carl Koller. Au cours de cette même année, le neurologue Sigmund Freud, lui-même consommateur de cocaïne, recommanda l'utilisation de ce produit afin de traiter diverses maladies telles que l'indigestion, l'asthme, l'impuissance, l'alcoolisme et le morphinisme (Freud and Byck, 1976). Néanmoins, la fin du XIXème et le début du XXème siècle correspondent aussi au début de l'usage toxicomane de cet alcaloïde ; la cocaïne passant peu à peu de médicament miracle à drogue. Freud reconnut d'ailleurs dans son article « Cocaïnomanie et cocaïnophobie », avoir commis une erreur de jugement sur le produit (Richard et al., 2004). Ainsi, la cocaïne fut retirée du Coca-Cola en 1903, puis le gouvernement américain adopta en 1906 le « *Pure food and drug act* » obligeant les fabricants à inscrire sur les étiquettes de leurs produits tout ajout de cocaïne. Au Canada, la cocaïne fut incluse en 1911

dans la « *loi de l'Opium et autres drogues* », afin de prohiber l'utilisation de cette drogue (Giffen et al., 1991). L'année suivante, la première convention internationale visant à contrôler la production et le commerce de la cocaïne et des opiacés, fut signée par 12 pays (dont les États-Unis, la France, et l'Allemagne), le 23 janvier 1912 à la Haye. Les États-Unis et la France interdirent quant à eux la consommation de cocaïne respectivement en 1914 et 1916 (Domić, 1992; Llorca, 2011).

2.2. Mécanismes d'action de la cocaïne

La cocaïne est un inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines. Cette drogue se fixe en effet aux transporteurs à la dopamine (DAT), à la noradrénaline (NET), et à la sérotonine (SERT), et bloque la recapture de ces neurotransmetteurs (Kuhar et al., 1991). Ainsi, l'inhibition de ces transporteurs entraîne une augmentation exacerbée de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine dans la fente synaptique, ce qui a pour conséquence de stimuler la neurotransmission de façon plus importante. Contrairement aux autres psychostimulants, tels que l'amphétamine, le méthylphénidate ou la méthamphétamine, qui ont une affinité très faible avec le transporteur SERT, la cocaïne possède une affinité assez similaire pour ces trois types de transporteurs (Han and Gu, 2006) (**Tableau III**). Néanmoins, les effets psychostimulants et récompensants de la cocaïne proviennent essentiellement de sa capacité à bloquer le transporteur DAT (Kuhar et al., 1991; Rothman and Glowa, 1995). La recherche préclinique a notamment montré que des souris possédant un DAT fonctionnel, mais ne liant pas la cocaïne, ne s'auto-administrent pas la drogue, et ne développent pas de préférence de place conditionnée (Chen et al., 2006; Thomsen et al., 2009; Tilley et al., 2009).

	Cocaïne	Méthylphénidate	Amphétamine	Méthamphétamine	MDMA
DAT	0.23	0.06	0.64	0.46	8.29
NET	0.48	0.10	0.07	0.11	1.19
SERT	0.74	132.43	38.46	31.74	2.41

Tableau III. Comparaison des constantes d'inhibition K_i (en μM) de cinq psychostimulants

Adapté de (Han and Gu, 2006)

Au niveau du système nerveux périphérique, la cocaïne est un agent sympathomimétique d'action indirecte. En effet, en augmentant la concentration extracellulaire de noradrénaline, la cocaïne induit une vasoconstriction de la plupart des vaisseaux sanguins. Cette drogue provoque également une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), ainsi qu'une augmentation de la force de contraction du cœur (effet inotrope positif).

La cocaïne est aussi un inhibiteur des canaux sodiques dépendants du voltage, ce qui a pour conséquence de diminuer la propagation de l'influx nerveux. Cette propriété a fait de la cocaïne le premier anesthésique local utilisé en médecine (Richard, 1994). Cependant, comme tout anesthésique local, la cocaïne a des effets pro-arythmiques sur le cœur (Lacoste et al., 2012).

2.3. Effets psychiques de la cocaïne

La cocaïne provoque chez l'homme un sentiment d'euphorie, un gain de confiance en soi, une hypervigilance, une acuité sensorielle accrue (l'ouïe, l'odorat, le toucher et la vision sont amplifiés), ainsi qu'une augmentation de l'activité intellectuelle. À ces effets s'ajoutent généralement une diminution des inhibitions (pouvant entraîner des agressions), et une disparition de la sensation de fatigue conduisant souvent à de l'insomnie (Lacoste et al., 2012).

Cette phase est communément appelée le *flash*, ou le *rush*. Il importe de souligner que l'intensité et la durée du *flash* dépendent essentiellement de la voie d'administration et de la quantité de cocaïne consommée.

Lorsque les effets euphorisants disparaissent, l'individu subit une phase de *crash* également appelée dépression post-intoxication (Ben Amar and Léonard, 2002). Le *crash* se caractérise par une augmentation de l'anxiété, une dysphorie, une irritabilité accrue, une dépression, un état d'hypersomnie et une anhédonie (Gawin and Kleber, 1986).

2.4. La pharmacocinétique de la cocaïne

2.4.1. Absorption

Les effets et la biodisponibilité de la cocaïne varient énormément en fonction de la forme, et du mode de consommation de la drogue. En conséquence, il est utile de décrire dans ce chapitre les différentes formes et façons de consommer de la cocaïne, ainsi que leurs effets et leurs cinétiques.

2.4.1.1. Les feuilles de coca

En Amérique latine, 5 à 7 millions de personnes continuent à utiliser les feuilles de coca de manière traditionnelle. Ces consommateurs sont communément appelés des *coqueros* ou *cocaleros* en Bolivie et au Pérou notamment. L'utilisation traditionnelle des feuilles de coca est une pratique ancestrale consistant à mélanger de la coca à une petite quantité d'une substance alcaline telles que de la chaux vive, ou encore des cendres de pommes de terre et de bananes. La boulette (ou chique) ainsi formée est appelée la *llypta*. Le *coquero* mastique de temps à autre

la *llipta*, et la conserve généralement entre sa gencive et sa joue pendant environ quatre heures. Grace à l'ajout de substances alcalines, le pH de la salive passe de 7.4 à 11, ce qui permet aux alcaloïdes contenus dans la coca (dont la cocaïne) d'être solubilisés, et de traverser lentement la muqueuse buccale pour rejoindre la circulation sanguine (Richard, 1994). La biodisponibilité de la cocaïne consommée sous cette forme varie entre 20 et 30 % (Lowinson, 1997). Les principaux effets de la mastication de la *llipta* sont une hypersalivation, une anesthésie de la muqueuse buccale, de l'œsophage et de l'estomac (ce qui explique en partie le fait que le sujet ne ressent plus la faim), ainsi qu'une tachycardie et une hypertension artérielle (Richard et al., 2004).

Il importe de signaler que la mastication des feuilles de coca est aujourd'hui légale en Bolivie. En effet, en 2013, l'Organisation des Nations Unies (ONU) a autorisé la consommation des feuilles de coca dans le pays, sous l'impulsion du président Bolivien Evo Morales, lui-même ancien cultivateur de coca (Faux, 2015). Le 12 mars est notamment devenu le jour de la fête nationale de la mastication de la coca (ou *acullico*) en Bolivie.

2.4.1.2. La pâte de coca

Afin d'extraire la cocaïne de la plante, des feuilles de coca sont tout d'abord séchées, puis elles sont ajoutées à un mélange d'eau, de carbonate de calcium (ou de sodium), et de kérosène. La phase organique de ce mélange est récupérée puis acidifiée à l'aide d'acide sulfurique dilué, afin que les alcaloïdes se retrouvent en phase aqueuse. L'adjonction d'une base forte telle que de la soude ou de la chaux, va entraîner la précipitation des alcaloïdes présents dans la solution : c'est la pâte de coca.

La pâte de coca, également appelée *pasta*, *basuco*, *buscuzo* ou PBC (pour pâte-base-cocaïne) peut contenir entre 40 et 80 % de cocaïne, à quoi s'ajoutent les autres alcaloïdes de la coca en plus des traces des différents réactifs utilisés lors de l'extraction, tels que le kérosène ou l'acide sulfurique. La *pasta* est généralement mélangée à du tabac ou du cannabis pour être fumée.

2.4.1.3. Le chlorhydrate de cocaïne

Après avoir obtenu la pâte de coca à partir des feuilles, il est possible d'y ajouter de l'acide sulfurique dilué et du permanganate de potassium afin d'obtenir de la cocaïne base. Cette cocaïne base est ensuite dissoute avec de l'acétone dans lequel on ajoute de l'acide chlorhydrique, dans le but de former le chlorhydrate de cocaïne, également nommé sel de cocaïne, ou cocaïne HCL.

Le chlorhydrate de cocaïne, qui se présente sous forme de poudre, est thermolabile et soluble dans l'eau. Il est généralement consommé par voie intranasale, ou dilué dans de l'eau puis injecté par voie intraveineuse. Néanmoins, le chlorhydrate de cocaïne est dégradé par la chaleur, et ne produit pas d'effet lorsqu'il est fumé (Lacoste et al., 2012).

Lorsque la cocaïne est consommée par voie intranasale (ou *sniff*), les effets se font ressentir au bout de deux à trois minutes, et peuvent persister jusqu'à une heure. La biodisponibilité de la drogue varie entre 20 et 60 %. L'absorption de la cocaïne par voie intranasale est faible, car la drogue provoque une vasoconstriction ainsi qu'une anesthésie locale. En outre, les propriétés vasoconstrictrices de la cocaïne peuvent induire des nécroses au niveau de la cloison nasale, lorsque la drogue est prise de façon chronique (Richard et al., 2004).

Quand la cocaïne est administrée par voie intraveineuse, les effets euphorisants apparaissent entre 16 et 20 secondes et atteignent leur maximum après cinq minutes. La biodisponibilité est de 100 % car la cocaïne rentre directement dans la circulation sanguine. Les effets de la cocaïne se dissipent au bout de 20 minutes.

2.4.1.4. Le crack

Le crack ou *freebase*⁴, n'est autre que de la cocaïne présentée sous forme de base libre. Son nom lui vient d'une onomatopée évoquant le bruit qu'émet le produit lorsqu'il est fumé (Richard et al., 2004). Afin d'obtenir du crack, les dealers dissolvent généralement du chlorhydrate de cocaïne dans de l'eau, puis y ajoutent du bicarbonate de soude, ou de l'ammoniaque (deux produits ménagers très courant), avant de chauffer le tout. Le crack ainsi obtenu se présente sous forme de petits cailloux (ou roches) de couleurs blanche ou jaunâtre. À l'inverse du chlorhydrate de cocaïne, le crack est thermostable et n'est pas hydrosoluble.

Le crack est principalement consommé à l'aide d'une pipe à crack. Le produit est placé dans le fourneau de la pipe puis chauffé avec un briquet pour obtenir une sublimation, le consommateur inhale alors les vapeurs de la drogue (c'est la technique du *free-basing*). Il est également possible de mélanger des morceaux de crack à un joint de cannabis (c'est le *black joint*⁵). Lorsqu'un individu inhale les vapeurs de crack, la cocaïne passe par les alvéoles pulmonaires et se retrouve directement dans la circulation artérielle pulmonaire. Le sang artériel

⁴ En Europe, le terme Freebase est généralement utilisé lorsque le consommateur prépare lui-même sa drogue à partir de l'hydrochlorate de cocaïne. Le crack est quant à lui vendu déjà préparé.

⁵ En Martinique, le black joint a souvent été utilisé par des dealers afin de piéger des consommateurs de cannabis dans le but de les rendre dépendants au crack.

pulmonaire transite alors par le cœur et atteint directement le cerveau via l'artère aorte (le circuit veineux étant court-circuité). Ainsi, la cocaïne prise par inhalation arrive au cerveau plus vite qu'une injection intraveineuse, l'effet de flash est très brutal, et apparait d'ailleurs au bout de cinq secondes (contre 16 secondes par voie intraveineuse). Néanmoins, cet effet euphorisant est très bref et disparaît entre 10 et 15 minutes. La biodisponibilité de la cocaïne prise par voie intrapulmonaire (crack ou PBC), est d'environ 57 % (Ben Amar and Léonard, 2002). Cependant, en fonction de la méthode utilisée (pipe à crack ou *black joint*), la biodisponibilité peut varier de 15 à 80 %, le reste de la drogue étant détruite par l'incandescence du produit (Richard and Senon, 1999).

Au Brésil, l'*oxidado* dit *oxi* (rouille en portugais), est un dérivé de cocaïne base, ressemblant au crack, et se consommant également par voie intrapulmonaire (Bastos et al., 2011). Il semblerait cependant que cette drogue soit beaucoup plus nocive que le crack, à cause notamment de la chaux vive et du kérosène utilisés pour créer le produit (da Silva Junior et al., 2012).

La biodisponibilité et la durée des effets de la cocaïne en fonction de la voie d'administration sont représentées dans le **tableau IV**.

Voie d'administration	Début de l'effet (secondes)	Durée de l'effet (minutes)	Biodisponibilité (%)
Orale (feuilles de coca)	300-1200	45-90	20-30
Intranasale (cocaïne HCL)	120-180	60	20-60
Intraveineuse (cocaïne HCL)	16-20	20	100
Intrapulmonaire (crack, PBC)	5-10	10-15	50-60

Tableau IV. Caractéristiques de la cocaïne en fonction de la voie d'administration

Adapté de (Ben Amar and Léonard, 2002)

2.4.2. Distribution

La cocaïne diffuse dans tous les tissus de l'organisme. Étant très liposoluble, la cocaïne traverse aisément la barrière hémato-encéphalique (Ellenhorn and Barceloux, 1988). Son volume de distribution est d'environ 2 l/kg (Richard, 1994). Chez les femmes enceintes, la cocaïne traverse également la barrière placentaire.

2.4.3. Métabolisme

À l'exception de la voie intrapulmonaire, le métabolisme de la cocaïne est le même quel que soit le mode de consommation de la drogue. La cocaïne est métabolisée par l'organisme par trois voies majeures :

- d'une part, la cocaïne est principalement hydrolysée, soit de façon spontanée, soit par l'action de carboxylestérases hépatiques de type 1 (hCE1), en benzoecgonine (BE) ;
- d'autre part, la cocaïne est aussi hydrolysée par la butyrylcholinestérase plasmatique (BChE), ou par des carboxylestérases hépatiques de type 2 (hCE2), en ester méthylique de l'ecgonine (EME) ;
- enfin, la troisième voie métabolique utilise les cytochromes P450 qui entraînent une N-déméthylation de la cocaïne pour former de la norcocaïne (Kintz, 2012).

La BE et l'EME sont les principaux métabolites de la cocaïne, ils représentent respectivement 45 et 40 % de la cocaïne métabolisée. Ces métabolites sont inactifs, contrairement à la norcocaïne qui est un métabolite hépatotoxique. La norcocaïne représente quant à elle 5 à 6 % de la cocaïne métabolisée (Richard, 1994).

Lorsqu'une prise de cocaïne est associée avec une consommation d'alcool, il y a la formation d'un nouveau métabolite : le cocaéthylène. Tout comme la cocaïne, le cocaéthylène agit en bloquant le transporteur DAT. Cette action a pour conséquence de potentialiser l'effet euphorisant de la cocaïne et de diminuer le sentiment d'ivresse (Lacoste et al., 2010).

Lorsque la cocaïne est fumée (sous forme de crack ou de PBC), la pyrolyse du produit provoque la formation d'anhydroecgonine méthylester (AEME) (Kintz, 2012). L'AEME est d'ailleurs utilisée comme marqueur principal de la consommation de crack.

La **figure 13** représente de façon simplifiée le métabolisme de la cocaïne.

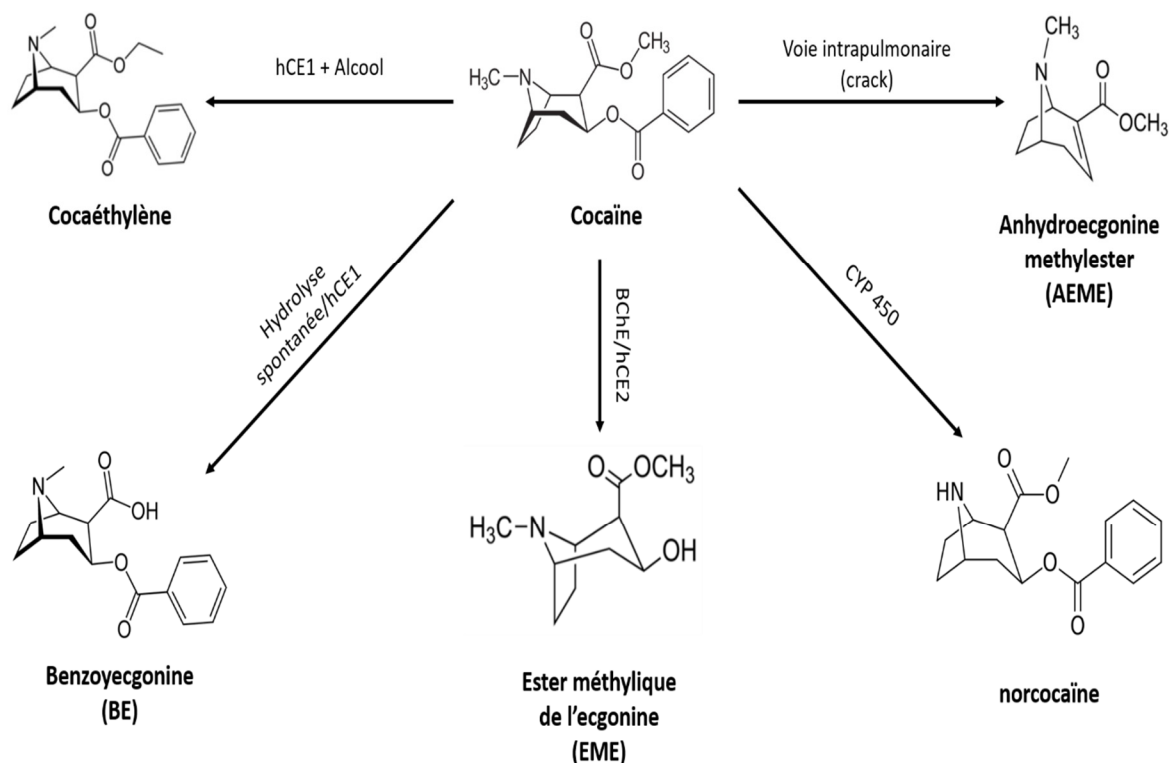


Figure 13. Métabolisme de la cocaïne

hCE= carboxylestérase hépatique ; *BChE*= butyrylcholinestérase ; *CYP 450*= cytochrome P450

2.4.4. Élimination

La demi-vie d'élimination de la cocaïne est très courte, elle varie entre 30 et 90 minutes. La demi-vie de ses principaux métabolites est en revanche beaucoup plus longue. En effet, la demi-vie de la BE est comprise entre 2.8 et 6.5 heures, alors que celle de l'EME varie entre 2.3 et 4.1 heures (Huestis et al., 2007). La cocaïne et ses métabolites sont éliminés du corps principalement par voie urinaire. On retrouve dans l'urine environ 10 % de cocaïne inchangée, 45 % de BE et 40 % d'EME (Richard and Senon, 1999).

2.5. Prévalence

Selon le dernier rapport de l'ONUDC, la cocaïne est la deuxième drogue illicite la plus consommée au monde, derrière le cannabis. Le nombre de consommateurs est passé de 14 millions en 1998 à 18.8 millions en 2014, soit une augmentation de 35 % en moins de 20 ans. L'ONUDC exprime ce phénomène par une hausse de la production de cocaïne dans les régions Andines ; la culture du cocaïer ayant augmenté en Colombie de 30 % entre 2013 et 2015. La fabrication de chlorhydrate de cocaïne pure a également augmenté de 25 % entre 2013 et 2015. En outre, le nombre d'années de vie en bonne santé perdues (DALY) à cause de l'addiction à la cocaïne, est passé de 729 000 en 2005 à 999 000 en 2015, soit une augmentation de 37 %. Le nombre de décès attribué à l'utilisation de cocaïne a quant à lui augmenté de 49.7 % en 10 ans (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, 2017).

D'après l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), la cocaïne est la drogue la plus injectée chez les utilisateurs de drogues injectables (UDI) au Québec et à Ottawa sur une période allant de 2009 à 2014. La prévalence de la consommation de cocaïne sur l'ensemble de la population canadienne est de 1.2%, soit trois fois plus que la prévalence au niveau mondial (0.4%). Néanmoins, la prévalence canadienne est beaucoup moins élevée que celle de la France (2.4%) et des Etats-Unis (2.2%).

2.5.1. Cocaïne et crack : le cas particulier de la Martinique

Afin de comprendre le rôle majeur que joue la Martinique dans le trafic international de cocaïne, et dans l'addiction au crack, il est nécessaire de préciser le contexte dans lequel ces drogues sont arrivées sur l'île.

Il faut tout d'abord souligner que le crack aurait été créé par des antillais à la fin des années 1970. En effet, à cette époque, la lutte menée par les États Unis contre le trafic de cocaïne restreint la disponibilité de certains solvants nécessaires à la fabrication de la drogue, tel que l'éther éthylique. Les trafiquants colombiens décidèrent alors de déplacer le raffinage de la PBC aux Antilles. Les toxicomanes antillais, consommant principalement des joints de cannabis, ont alors pris l'habitude de solubiliser la PBC dans du rhum, et d'y ajouter du bicarbonate de soude afin de pouvoir fumer la cocaïne sous forme de *black joint*. C'est ensuite avec l'immigration antillaise aux États Unis, que la consommation de crack connût une expansion fulgurante au début des années 1980. En ce qui concerne l'Europe, le crack est également apparu au début des années 1980, dans les départements français d'outre-mer, et plus particulièrement en Martinique. Ce sont d'ailleurs des martiniquais qui ont importé à la fois la consommation et le marché du crack à Paris au début des années 1990 (Pousset and Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2012).

Le crack est aujourd'hui la seconde drogue la plus consommée en Martinique, derrière le cannabis. Le crack est notamment responsable de 98 % de l'usage problématique de drogue sur l'île (Merle et al., 2008). Une analyse des eaux usées de la Martinique révèle que les concentrations de cocaïne sont 2.5 fois plus élevées que la moyenne mondiale (Damien et al., 2014). L'âge moyen de l'expérimentateur de crack est de 24 ans, et dans 36 % des cas, la consommation régulière a commencé moins d'une semaine après la première prise (Merle et al., 2008; Pousset and Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2012).

La Martinique est également un endroit stratégique pour le trafic international de cocaïne et de crack. En effet, à partir de la seconde moitié des années 1990, les Antilles françaises (Martinique et Guadeloupe) sont devenues des « États entrepôts » (ou plaques tournantes) et ce,

de par leur situation géographique, pour les trafiquants sud-américains désirant conquérir le marché européen (Labrousse, 2003). Les services de police estiment que la cocaïne présente sur le territoire français provient majoritairement des Antilles françaises (avec 33.5 %, contre 15 % pour l'Espagne, et 14.5 % pour les Pays-Bas) (Llorca, 2011). En 2013, une première saisie record de 500 kg de cocaïne avait été réalisée au Havre, d'une cargaison qui provenait de la Martinique. Mais c'est en avril 2015 que la plus grosse saisie de cocaïne en France a été réalisée. En effet un voilier a été arrêté par la douane française en Martinique avec 2.25 tonnes de cocaïne à bord (Gandhilon and Weinberger, 2016). Concernant le crack, 78 % des saisies ont été réalisées en Martinique et en Guadeloupe, alors que les habitants de ces îles ne représentent même pas 2 % de la population française (Damien et al., 2014).

2.6. La neurobiologie de la cocaïne : focus sur le glutamate

Historiquement, les études consacrées aux neuroadaptations induites par la cocaïne se sont intéressées presque exclusivement aux effets de la drogue sur le circuit dopaminergique mésocorticolimbique. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, la dopamine est la cible de toutes les drogues d'abus (Di Chiara and Imperato, 1988). Néanmoins, s'il a été prouvé que l'augmentation des niveaux de dopamine est responsable des effets renforçants des drogues, dont la cocaïne, il est nécessaire de préciser que ce phénomène à lui seul n'explique pas les effets à long terme de la toxicomanie (Marquez et al., 2017). En effet, le désir intense pour la cocaïne (*craving*), et la rechute, peuvent survenir des mois voire des années après l'arrêt de la consommation, alors qu'il n'y a plus de drogue dans l'organisme, et que les niveaux de

dopamine sont revenus à la normale (Luscher, 2016). Cependant, depuis une vingtaine d'années, la littérature scientifique s'intéresse au rôle que joue le glutamate dans l'addiction.

Dans ce chapitre, je présenterai tout d'abord les principaux éléments de l'homéostasie glutamatergique, puis je décrirai l'ensemble des neuroadaptations glutamatergiques induites par la cocaïne.

2.6.1. L'homéostasie glutamatergique

L'homéostasie glutamatergique se définit comme étant la balance entre deux types de libération (une libération synaptique et une libération non-synaptique), et l'élimination du glutamate.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. Environ 70 à 80 % des synapses sont glutamatergiques, et on estime que 90 % des neurones utilisent le glutamate comme neurotransmetteur (Siegel, 2006). Dans le cerveau, le glutamate est synthétisé soit à partir du glucose via le cycle de Krebs, soit à partir de la glutamine, synthétisée et libérée dans l'espace extracellulaire par les astrocytes. Le glutamate est alors stocké dans des vésicules synaptiques grâce aux transporteurs vésiculaires au glutamate (VGLUT1-3). L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison présynaptique provoque une entrée de calcium, qui à son tour induit l'exocytose des vésicules synaptiques. Le glutamate est alors libéré dans la fente synaptique où il a la possibilité d'activer deux types de récepteurs : les récepteurs ionotropiques (iGluR) responsables de la transmission synaptique rapide, et les récepteurs métabotropiques (mGluR) jouant un rôle de modulateur.

2.6.1.1. Les récepteurs ionotropiques

Il existe trois types de récepteurs ionotropiques, dont le nom provient de leur agoniste le plus sélectif : les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionique) et kaïnate (KA). Les récepteurs AMPA sont essentiellement responsables des potentiels postsynaptiques excitateurs. Ce sont des hétérotétramères pouvant être composés des sous unités GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4. Tous les récepteurs AMPA sont perméables aux ions sodium et potassium, cependant les récepteurs ne possédant pas la sous-unité GluR2 sont également perméables aux ions calcium (AMPA-CP). Les récepteurs kaïnate sont, tout comme les AMPAs, perméables aux ions sodium et potassium. Les récepteurs AMPA et kaïnate (dit récepteurs non-NMDA) ont une cinétique d'activation rapide, qui précède l'activation des récepteurs NMDA. Les récepteurs NMDA sont perméables aux ions calcium. Ils ont une cinétique d'activation plus lente, qui est due au fait qu'un ion magnésium bloque le canal ionique. En plus du glutamate, l'activation de ces récepteurs requiert une dépolarisation préalable de la membrane postsynaptique via les récepteurs AMPA, qui provoque la libération du magnésium.

Les récepteurs AMPA et NMDA sont responsables de la plasticité synaptique du cerveau. Cette neuroplasticité se caractérise soit par un renforcement de l'efficacité synaptique : la potentialisation à long terme (LTP), soit par la diminution de cette efficacité synaptique : la dépression à long terme (LTD) (Bliss and Collingridge, 1993; Derkach et al., 2007). Les phénomènes de LTP et LTD sont impliqués dans des processus cognitifs tels que la mémoire et l'apprentissage. La LTP et la LTD peuvent également être modulées par les récepteurs métabotropiques (Moussawi et al., 2009).

2.6.1.2. Les récepteurs métabotropiques

Les récepteurs glutamatergiques métabotropiques sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Ces récepteurs sont divisés en trois groupes (Groupe I, Groupe II et Groupe III), chaque groupe possédant plusieurs sous types de récepteurs (Pilc et al., 2008). Le Groupe I est composé des récepteurs post-synaptiques mGluR1 et mGluR5. Ils sont couplés à la protéine Gq et activent la phospholipase C. Les Groupes II (mGluR2, mGluR3), et III (mGluR4, mGluR6-8), sont principalement des récepteurs présynaptiques couplés à des protéines G inhibitrices. Néanmoins, on retrouve des récepteurs mGluR3 au niveau postsynaptique, ainsi que sur les cellules gliales (Pomierny-Chamiolo et al., 2014).

2.6.1.3. Le rôle majeur des cellules gliales dans l'homéostasie glutamatergique

Afin d'éviter toute excitotoxicité, et ainsi préserver l'intégrité des neurones, le glutamate qui a été libéré de façon synaptique dans l'espace extracellulaire, sera assez vite recapté par des transporteurs d'acides aminés excitateurs (EAAT). Il existe cinq types d'EAATs (EAAT 1-5), qui sont situés sur les neurones pré et postsynaptiques, ainsi que sur les cellules gliales. Néanmoins, il convient de souligner que le transporteur responsable de 90 % de la recapture du glutamate dans la fente synaptique, est le transporteur EAAT-2, plus connu sous le nom de GLT-1, et qui se trouve sur les cellules gliales (Haugeto et al., 1996).

Les cellules gliales sont également responsables du maintien du niveau basal de glutamate dans l'espace extracellulaire (Baker et al., 2002). En effet, ces cellules possèdent une protéine capable d'échanger une molécule de glutamate intracellulaire par une molécule de cystine extracellulaire : il s'agit de l'échangeur cystine/glutamate (McBean, 2002). Ce glutamate libéré

de façon non-synaptique (ou non-vésiculaire), exerce un tonus glutamatergique sur les autorécepteurs mGluR2/3 qui, couplé à une protéine Gi, provoquent une diminution de la libération synaptique de glutamate (Manzoni et al., 1997; Dietrich et al., 2002). Ainsi, la libération non-vésiculaire de glutamate régule la libération synaptique de ce dernier.

La **figure 14** représente de manière simplifiée l'homéostasie glutamatergique au sein du Nacc.

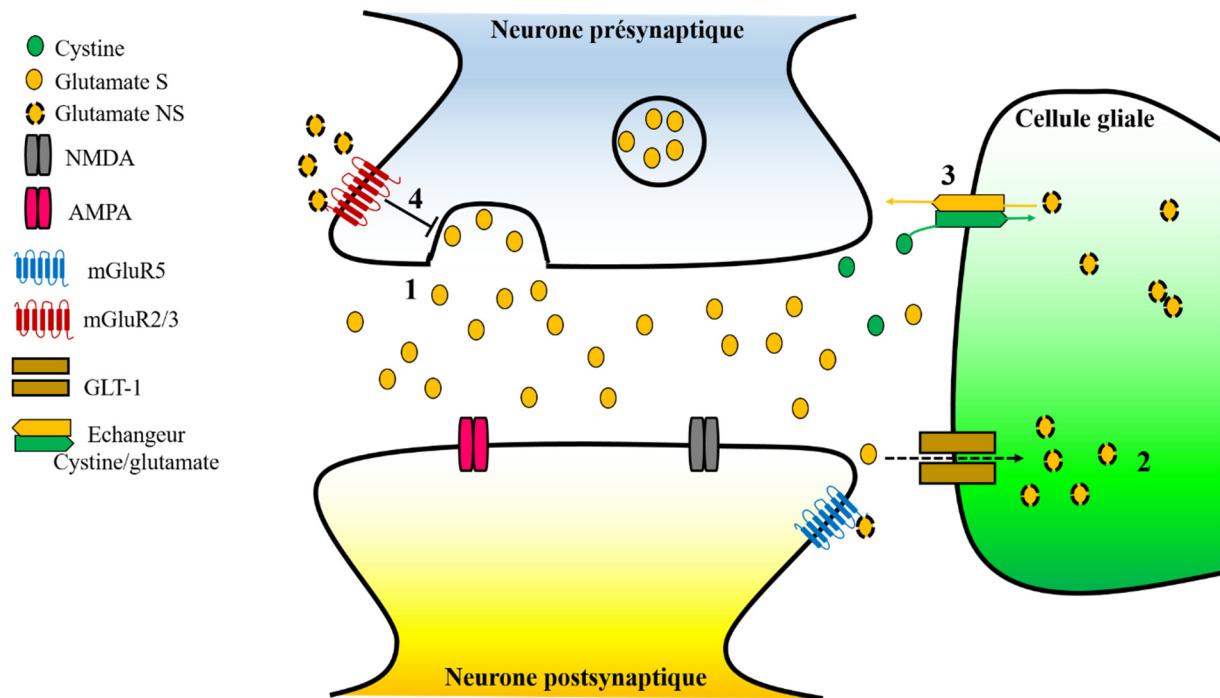


Figure 14. Homéostasie glutamatergique dans le Nacc

1) Libération du glutamate S dans la fente synaptique. **2)** Le glutamate S est recapté dans la cellule gliale par le GLT-1. **3)** L'échangeur cystine/glutamate échange une molécule de cystine extracellulaire par du glutamate NS. **4)** Le glutamate NS active le récepteur mGluR2/3, qui exerce un rétrocontrôle négatif sur le neurone présynaptique.

S= synaptique ; NS= non-synaptique.

2.6.2. Les neuroadaptations glutamatergiques induites par la cocaïne

Une administration aiguë de cocaïne n'a que très peu, ou pas d'effet sur les niveaux de glutamate extracellulaire. Cependant, une exposition répétée à la cocaïne, qu'elle soit contingente ou non-contingente, induit une diminution du niveau basal de glutamate au sein du Nacc d'environ 60 % (Pierce et al., 1996; Hotsenpiller et al., 2001; Baker et al., 2003; McFarland et al., 2003; Madayag et al., 2007). Cette altération est due principalement à la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate⁶ (Baker et al., 2003).

En outre, cette diminution du niveau basal de glutamate provoque la perte du tonus glutamatergique inhibiteur s'exerçant sur les autorécepteurs mGluR2/3 situés sur les neurones du CPF (Moran et al., 2005). Le rétrocontrôle négatif qu'exerçaient les mGluR2/3s sur la libération synaptique de glutamate est donc atténué. Ainsi, lorsqu'un rat ayant été préalablement entraîné à s'auto-administrer de la cocaïne, est réexposé soit à une injection de cocaïne, soit à un indice se rapportant à la consommation de drogue, soit à un stress, il y a une libération excessive de glutamate, provenant essentiellement des neurones du CPF (Kalivas, 2009). Le niveau extracellulaire de glutamate au sein du Nacc augmente ainsi de 160 à 600 % (Murray et al., 2012b). Cet excès de glutamate s'explique également par le fait qu'une exposition répétée à la cocaïne désensibilise aussi le transporteur GLT-1 (Knackstedt et al., 2010a). Le glutamate se

⁶ Le mécanisme par lequel la cocaïne induit la désensibilisation de l'échangeur cystine glutamate n'est pas encore connu. Néanmoins, chez des rats s'auto-administrant de la cocaïne, il a été montré qu'en plus de provoquer la désensibilisation de l'échangeur cystine glutamate, la cocaïne entraîne également une diminution de la taille des cellules gliales ainsi qu'un retrait de celles-ci par rapport aux synapses (Schofield et al., 2016).

retrouve alors dans l'espace extracellulaire beaucoup plus longtemps qu'à la normale. L'ensemble de ces neuroadaptations est fortement corrélé à la recherche de cocaïne, et au phénomène de rechute chez le rat (Baker et al., 2003; McFarland et al., 2003; Madayag et al., 2007). Il a en outre été prouvé qu'inhiber cette libération excessive de glutamate, soit en inactivant les neurones du CPF, soit en activant les autorécepteurs mGluR2/3, atténue la vulnérabilité à la rechute chez le rat (McFarland et al., 2003; Baptista et al., 2004; Peters and Kalivas, 2006). Au niveau clinique, une étude a révélé que le *craving* induit par la cocaïne chez l'homme, était associé à une activation du CPF (Volkow et al., 2005).

La diminution du niveau basal de glutamate dans le Nacc affecte aussi les récepteurs glutamatergiques postsynaptiques. Chez des rats s'auto-administrant de la cocaïne, on observe en effet une augmentation des récepteurs AMPA au sein du Nacc, durant une période de sevrage. En outre, ces récepteurs AMPA surexpriment la sous unité GluR1, et sont perméables au calcium (AMPA-CP), ce qui a pour conséquence d'augmenter l'excitabilité des neurones moyen épineux. En accord avec ces études précliniques, des données post mortem recueillies chez des toxicomanes décédés par overdose, ont révélé une augmentation des récepteurs AMPA dans le Nacc, exprimant notamment les sous-unités GluR1 et GluR2/3 (Hemby et al., 2005). De nombreuses études ont révélé qu'injecter des agonistes AMPA dans le Nacc entraîne la rechute, alors que des antagonistes AMPA/kainate bloquent le comportement de rechute pour la cocaïne chez le rat (Cornish et al., 1999; Cornish and Kalivas, 2000; Suto et al., 2004; Backstrom and Hyttia, 2007). Chez les animaux ayant été soumis au protocole de sensibilisation psychomotrice, l'administration d'un agoniste AMPA dans le Nacc induit une augmentation de l'activité locomotrice (Pierce et al., 1996).

L'expression des récepteurs NMDA est aussi altérée. Chez des animaux ayant été exposés à de la cocaïne de façon répétée (contingente et non-contingente), on observe une augmentation de la sous-unité GluN1 dans le Nacc (Lu et al., 2003; Tang et al., 2004; Schmidt and Pierce, 2010). Cette observation est également effectuée chez des toxicomanes décédés par overdose (Hemby et al., 2005).

En ce qui concerne les récepteurs mGluR5, il a été montré qu'une seule injection de cocaïne induit une réduction du nombre de récepteur dans le Nacc (Fourgeaud et al., 2004). De façon similaire, une exposition répétée à la cocaïne (contingente et non-contingente) suivie d'une période de sevrage, provoque une diminution du nombre des récepteurs mGluR5 dans le Nacc, mais aussi dans le striatum dorsal, le CPF et l'hippocampe (Hao et al., 2010; Knackstedt et al., 2014; Pomiermy-Chamiolo et al., 2014; Huang et al., 2015). Il a été proposé que la diminution du nombre de récepteurs mGluR5 soit en fait un mécanisme de défense du cerveau visant à inhiber la recherche de drogue induit par la libération excessive de glutamate. En effet, de nombreuses études ont démontré que l'inactivation des récepteurs mGluR5 atténue la vulnérabilité à la rechute (Chiamulera et al., 2001; Backstrom and Hyttia, 2006; Kumaresan et al., 2009; Martin-Fardon et al., 2009; Wang et al., 2013; Knackstedt et al., 2014).

La **figure 15** représente les neuroadaptations induites par la cocaïne au sein du Nacc.

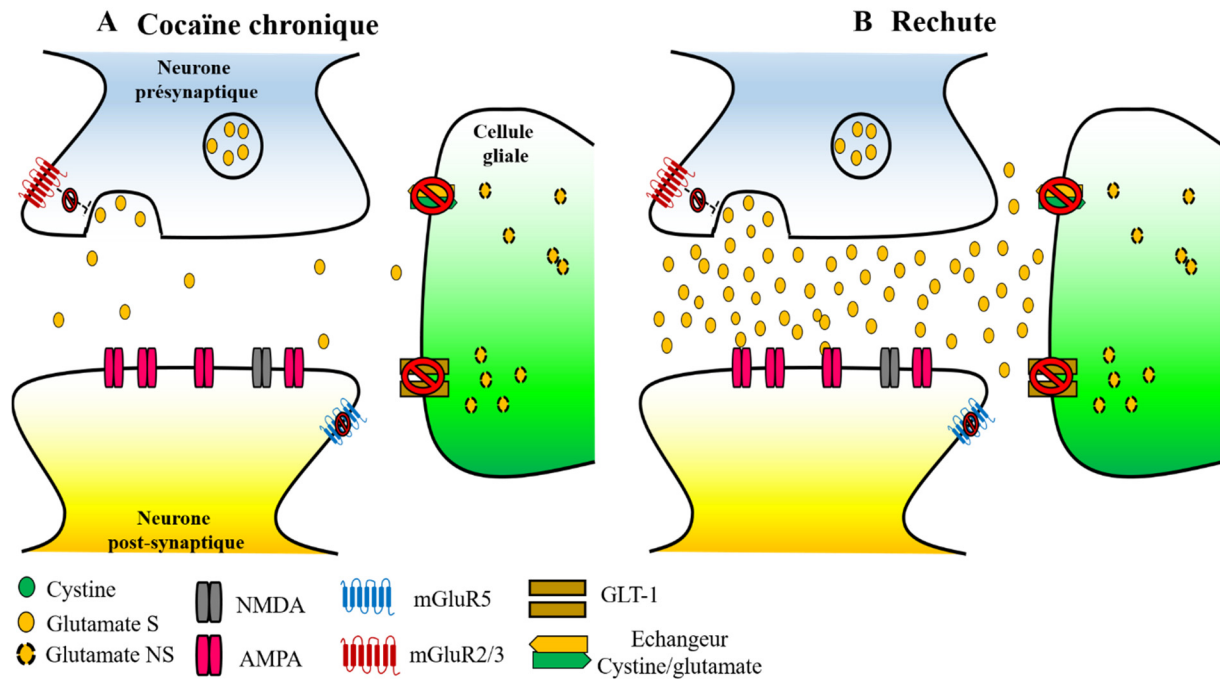


Figure 15. Dérégulation de l'homéostasie glutamatergique dans le Nacc induite par une exposition chronique à la cocaïne

A) L'exposition répétée à la cocaïne induit : la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate et du GLT-1, la diminution du glutamate extracellulaire et la perte du tonus inhibiteur, et la surexpression des récepteurs AMPA. **B)** Lorsqu'un rat est réexposé à la cocaïne, à un stress, ou à un stimulus se rapportant à la drogue, il y a une libération excessive de glutamate dans le Nacc. Cet excès de glutamate est associé à la vulnérabilité à la rechute.

2.6.2.1. Cocaïne et métaplasticité

La métaplasticité est un changement dans la capacité du cerveau à induire une plasticité synaptique (LTP et LTD). Il est maintenant bien connu que la cocaïne induit une métaplasticité. Il a été démontré qu'une seule injection de cocaïne provoque une LTP des neurones dopaminergiques de l'ATV, recevant principalement des afférences glutamatergiques du tegmentum dorsolatéral (LDT), et projetant dans le Nacc (Lammel et al., 2011; Lammel et al., 2012). Cette LTP est causée par l'insertion de récepteurs AMPA-CP. En effet, chez des animaux naïfs à toute drogue, tous les récepteurs AMPA des neurones dopaminergiques de l'ATV sont

imperméables au calcium (Luscher, 2016). Par ailleurs, alors que des récompenses naturelles, telles que de la nourriture, induisent une LTP des neurones dopaminergiques de l'ATV de façon transitoire, l'auto-administration de cocaïne provoque une LTP durable, pouvant subsister au moins trois mois après l'arrêt de la consommation (Chen et al., 2008a). Ainsi, des neurones qui ont déjà été potentialisés par la cocaïne, ne peuvent pas subir une nouvelle LTP : c'est le phénomène d'occlusion. Ce phénomène d'occlusion se produit également au sein du Nacc. En effet, de façon similaire à l'ATV, la cocaïne induit une LTP au niveau des MSNs recevant des afférences glutamatergiques du CPF (Luscher, 2016). Ainsi, il a été montré qu'une exposition chronique à la cocaïne (contingente et non-contingente), suivie d'une période de sevrage provoquent une incapacité du cerveau à induire une nouvelle LTP (Moussawi et al., 2009; Luscher, 2016). La période de sevrage entraîne également une incapacité du cerveau à induire une LTD-mGluR5 dépendante (Martin et al., 2006; Moussawi et al., 2009; Huang et al., 2015).

En considérant l'importance de la plasticité synaptique dans les processus mnésiques, d'apprentissages et d'adaptations du comportement en fonction des changements de l'environnement, la capacité de la cocaïne à induire une métaplasticité pourrait refléter l'incapacité des toxicomanes à réfréner leur consommation de drogue, en dépit des conséquences néfastes de celle-ci (Moussawi and Kalivas, 2010).

C'est en tenant compte de l'ensemble des neuroadaptations glutamatergiques induites par la cocaïne, que les recherches se sont intéressées à toutes les molécules pouvant restaurer l'homéostasie glutamatergique. Ainsi, il a été montré que l'utilisation d'antagonistes AMPA, d'agonistes des mGluR2/3s, ou d'antagonistes des mGluR5s était capable d'atténuer la vulnérabilité à la rechute pour la cocaïne (Gass and Olive, 2008). Cependant, ces molécules ne

corrigent temporairement que certaines conséquences de la cocaïne sur l'homéostasie glutamatergique, à savoir la perte du tonus glutamatergique sur les récepteurs mGluR2/3 ou encore la surexpression des récepteurs AMPA. Une molécule qui serait capable de restaurer l'homéostasie glutamatergique dans son ensemble, et de façon durable, serait alors un candidat idéal pour traiter l'addiction à la cocaïne. C'est ainsi que depuis plus de 10 ans la recherche sur l'addiction se focalise sur la N-acétylcystéine.

3. La N-acétylcystéine

3.1. Généralités

La N-acétylcystéine (NAC) est une molécule dérivée de l'acide aminé L-cystéine, comprenant un groupe acétyle attaché à l'atome d'azote (Arakawa and Ito, 2007). Sa formule chimique est représentée dans la **figure 16**. Il s'agit d'un médicament utilisé dans le traitement de plusieurs maladies, telles que la mucoviscidose ou la bronchite chronique (Kory et al., 1968; Decramer and Janssens, 2010). L'utilisation de cette molécule a été approuvée chez l'homme en 1963, par l'agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux : la *Food and Drug Administration* (FDA) (McClure et al., 2014). En effet, elle est relativement bien tolérée par l'organisme, et ne présente que très peu d'effets secondaires, tels que des démangeaisons, des nausées et des vomissements (Atkuri et al., 2007). La NAC peut être administrée par voie orale (comprimé, sirop), par voie intraveineuse (réservée à l'usage hospitalier), ou par voie intranasale (Samuni et al., 2013). Par voie orale, ce médicament est absorbé rapidement, mais possède une biodisponibilité comprise entre 4 et 10% (Borgstrom et al., 1986; Olsson et al., 1988). Cette faible biodisponibilité s'explique par le fait que la NAC est rapidement désacétylée dans la lumière intestinale, et par un effet de premier passage hépatique. La demi-vie de la NAC chez l'homme est de 6.25h (Holdiness, 1991).

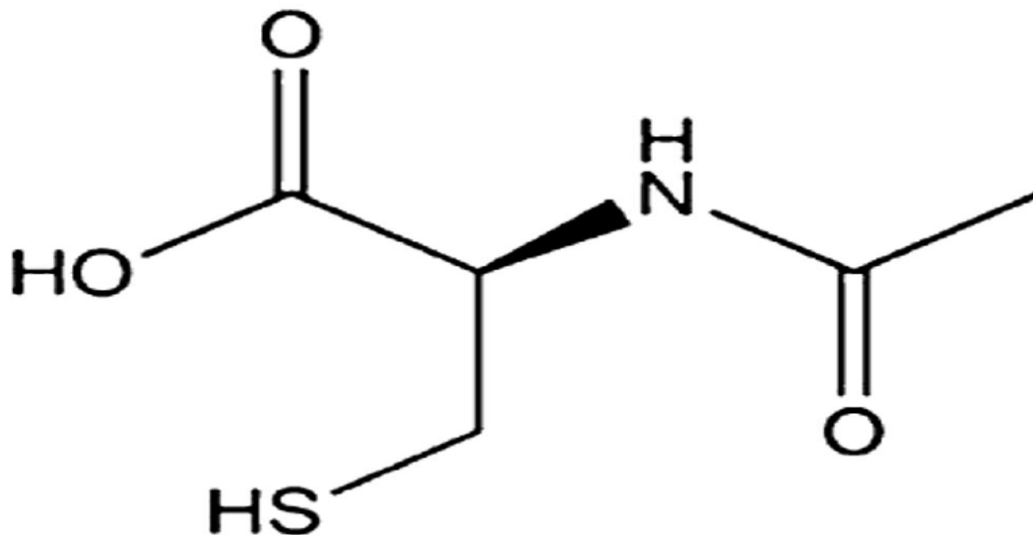


Figure 16. Structure chimique de la NAC
Adapté de (McClure et al., 2014)

3.2. Propriétés

3.2.1. Agent mucolytique

Cette molécule est à l'origine un agent mucolytique utilisé chez des patients souffrant de maladies pulmonaires telles que la bronchite chronique, ou encore la mucoviscidose. La NAC est également utilisée pour traiter la toux grasse. En effet, grâce à son groupe sulfhydryle, la NAC a la capacité de rompre les ponts disulfures des glycoprotéines composant le mucus. Cette action a pour conséquence de fluidifier les mucosités, et ainsi faciliter l'expectoration (Holdiness, 1991).

3.2.2. Anti-inflammatoire

La NAC a aussi des propriétés anti-inflammatoires (**Figure 17**) (Dean et al., 2011). Il a notamment été montré que la NAC diminue la production d'interleukine-6 (IL-6), une cytokine pro-inflammatoire, chez des patients hémodialysés (Nascimento et al., 2010). La NAC atténue également la production du facteur de nécrose tumorale TNF- α et d'IL-1 β , qui sont également des cytokines pro-inflammatoires, chez les patients subissant des opérations chirurgicales, et chez des patients sévèrement brûlés (Mahmoud and Ammar, 2011; Csontos et al., 2012). En outre, dans des modèles animaux de lésions, ou d'ischémie cérébrales, la NAC diminue également la surproduction des cytokines pro-inflammatoires (Khan et al., 2004; Chen et al., 2008b).

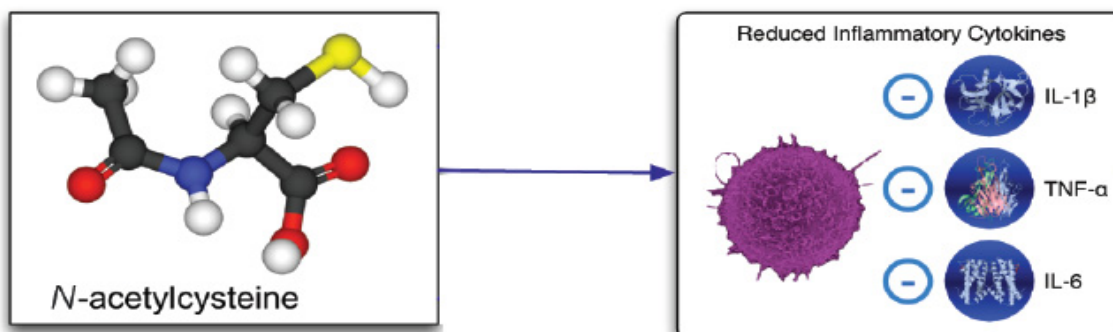


Figure 17. Propriété anti-inflammatoire de la NAC
Adapté de (Berk et al., 2011b)

3.2.3. Antioxydant

La majorité des effets bénéfiques de la NAC provient de ses propriétés antioxydantes. En effet, la NAC est un précurseur du glutathion, qui est l'antioxydant endogène principal du corps et du cerveau. Le rôle du glutathion est de maintenir l'homéostasie oxydative de l'organisme en

neutralisant les espèces réactives oxygénées (ROS de l'anglais *reactive oxygen species*) et les espèces réactives azotées (RNS de l'anglais *reactive nitrogen species*). Les ROSs et les RNSs ont la capacité d'oxyder les lipides, les protéines et l'ADN, ce qui entraîne une mort cellulaire lorsqu'elles sont en excès.

3.2.3.1. En toxicologie

Depuis plus de 40 ans, la NAC est le traitement de référence contre les overdoses de paracétamol (Prescott et al., 1977; Scalley and Conner, 1978). En effet, une overdose de paracétamol/acétaminophène entraîne la production de N-acétyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI), une molécule oxydative puissante et extrêmement toxique pour le foie, pouvant causer la mort du patient (Bateman et al., 2014). La NAC, en favorisant la production de glutathion, neutralise la NAPQI et protège ainsi le foie.

3.2.3.2. En neurologie/psychiatrie

Les propriétés antioxydantes de la NAC sont également utilisées dans les domaines de la neurologie et de la psychiatrie. La **figure 18** représente de façon simplifiée le mécanisme par lequel la NAC induit la formation de glutathion dans le cerveau.

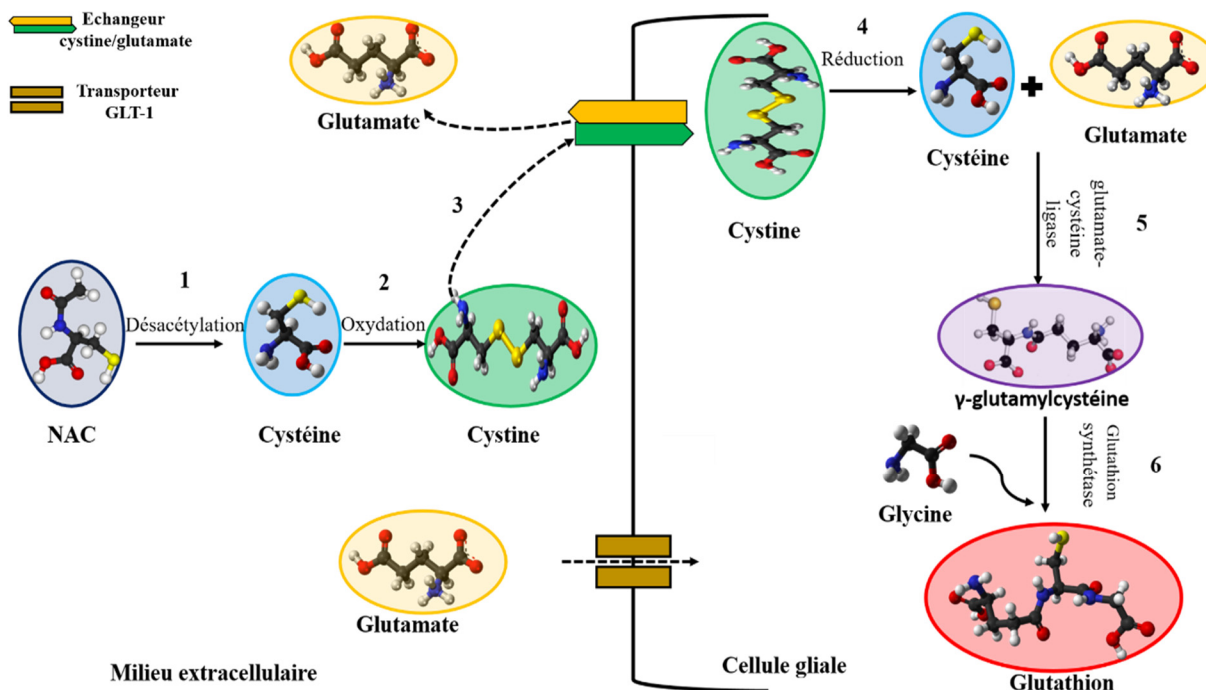


Figure 18. Synthèse du Glutathion dans le cerveau à partir de la NAC

1) La NAC est désacétylée en cystéine. **2)** La cystéine est ensuite oxydée en cystine (il s'agit de deux molécules de cystéine reliées par un pont disulfure). **3)** La cystine pénètre alors dans la cellule gliale par l'échangeur cystine/glutamate. **4)** Une fois dans la cellule, cette cystine est réduite en cystéine. **5)** L'enzyme glutamate-cystéine ligase lie le glutamate à la cystéine pour former le γ -glutamylcystéine. **6)** Le γ -glutamylcystéine est par la suite lié à une molécule de glycine par la glutathion synthétase pour former le glutathion.

Le cerveau est un organe possédant une forte activité métabolique, de ce fait il génère une grande quantité de radicaux libres. En effet, en utilisant de l'oxygène pour créer de l'énergie, les mitochondries produisent de façon constante des ROSs (Raichle and Gusnard, 2002; Herculano-Houzel, 2011). Les mitochondries sont d'ailleurs les sources principales de radicaux libres dans le cerveau. En outre, la neurotransmission elle-même génère des radicaux libres. La dopamine par exemple, s'auto-oxyde en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), un ROS très puissant (Hastings, 2009). L'excitotoxicité produite par un excès de glutamate est également une source de radicaux libres dans le cerveau (Sattler and Tymianski, 2001). L'accumulation de ces

radicaux libres dans le cerveau, combinée à la diminution du glutathion, est impliquée dans un grand nombre de physiopathologies, incluant les maladies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, ainsi que les maladies psychiatriques comme la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), ou encore la dépression (Dean et al., 2011; Berk et al., 2013). La diminution du glutathion dans le cerveau est d'ailleurs l'un des plus anciens biomarqueurs de maladies psychiatriques (Berk et al., 2013). De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité de la NAC dans le traitement de l'ensemble des maladies psychiatriques et neurodégénératives précédemment citées (**Tableau V**).

Maladie	Résultats	Références
Troubles bipolaires	Diminution des symptômes de dépression	(Berk et al., 2008a; Berk et al., 2011b; Berk et al., 2014)
TOC	Améliore la résistance à la compulsion	(Lafleur et al., 2006; Paydary et al., 2016; Ghanizadeh et al., 2017)
Schizophrénie	Réduction des symptômes négatifs	(Berk et al., 2008b; Bulut et al., 2009; Berk et al., 2011a)
Parkinson	Diminution des Symptômes	(Monti et al., 2016)
Alzheimer	Amélioration des performances cognitives	(Adair et al., 2001; McCaddon and Davies, 2005; Remington et al., 2009)
Trichotillomanie	Diminution des symptômes	(Grant et al., 2009; Rodrigues-Barata et al., 2012; Taylor and Bhagwandas, 2014)
Onychophagie	Abstinence complète	(Berk et al., 2009; Ghanizadeh et al., 2013)
Autisme	Diminution de l'irritabilité et de la stéréotypie	(Hardan et al., 2012; Nikoo et al., 2015)
Anxiété	Réduction subjective de l'anxiété	(Strawn and Saldana, 2012)

Tableau V. Effets de la NAC sur les maladies psychiatriques et neurodégénératives

3.3. Rôle de la NAC dans le traitement de l'addiction à la cocaïne

Tel que nous l'avons mentionné dans le **chapitre 2.6.2**, une exposition répétée à la cocaïne entraîne un certain nombre de neuroadaptations glutamatergiques, comprenant entre-autres la

désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate (Kalivas, 2009). Les recherches sur la toxicomanie se sont alors intéressées à la capacité de la NAC à fournir de la cystine à l'échangeur cystine/glutamate (voir la **Figure 18**).

Tenant compte de l'objet de ma thèse, une revue faisant état des principales études précliniques et cliniques ayant évalué l'influence de la NAC sur l'addiction à la cocaïne est un préalable indispensable qui sera développé dans ce chapitre.

3.3.1. Études précliniques

3.3.1.1. Administration aiguë de NAC

À ma connaissance, les Drs Baker et collègues sont les premiers à avoir étudié l'effet de la NAC sur l'addiction à la cocaïne (Baker et al., 2003). Cette équipe avait émis l'hypothèse que la NAC, en fournissant de la cystine aux cellules gliales, serait capable de rétablir le fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate, chez des rats ayant été exposés de façon chronique à de la cocaïne. Leurs résultats ont révélé premièrement qu'une injection sous cutanée de NAC restaurait le niveau basal de glutamate dans le Nacc de façon optimale au bout de trois heures. En outre, l'administration de (S)-4-carboxyphenylglycine (CPG), un inhibiteur de l'échangeur cystine/glutamate, a bloqué la capacité de la NAC à rétablir le niveau basal de glutamate. Cette dernière observation illustre bien le fait que la NAC restaure le niveau basal de glutamate au sein du Nacc, en agissant sur l'échangeur cystine/glutamate. Dans ce même article, les chercheurs ont également montré qu'une injection aiguë de NAC, diminue de façon dose-dépendante la vulnérabilité à la rechute induite par une administration de cocaïne, chez des rats ayant préalablement été entraînés à s'auto-administrer la drogue (Baker et al., 2003). Une autre

étude a par la suite permis de vérifier que l'utilisation du CPG bloque également la capacité de la NAC à atténuer la vulnérabilité à la rechute chez le rat (Kau et al., 2008).

Moran et collègues (2005) se sont eux intéressés au rôle que jouaient les récepteurs mGluR2/3 dans l'effet atténuateur de la NAC sur la vulnérabilité à la rechute (Moran et al., 2005). Pour ce faire, ils ont combiné une injection de NAC à une injection de LY341495, un antagoniste des récepteurs mGluR2/3. Leurs résultats ont montré que le LY341495 inhibait l'effet atténuateur de la NAC sur la vulnérabilité à la rechute, induite par de la cocaïne.

Moussawi et collègues (2009) ont étudié l'influence d'une administration de NAC sur la métaplasticité induite par de la cocaïne (Moussawi et al., 2009). Pour ce faire, des rats ont été entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne. Une électrode de stimulation a ensuite été implantée au niveau du CPF, tandis qu'une électrode d'enregistrement a été placée au niveau du *core* du Nacc. Puis, la capacité du cerveau à induire une LTP et une LTD a été étudiée en appliquant respectivement une stimulation à haute et basse fréquence. Leurs résultats démontrent que la NAC restaure la capacité du cerveau à induire une LTP et une LTD de manière mGluR2/3 et mGluR5-dépendante respectivement. Dans cette même étude, les chercheurs ont également montré que l'effet atténuateur de la NAC sur la vulnérabilité à la rechute, était inhibé par l'utilisation de CDPBB, un agoniste des récepteurs mGluR5 (Moussawi et al., 2009). Cette équipe a par la suite mis en évidence, qu'en plus de restaurer la LTP de manière mGluR2/3-dépendante, la NAC normalise le ratio AMPA/NMDA (Moussawi et al., 2011).

L'équipe du Dr Belin a quant à elle évalué l'influence d'une administration aiguë de NAC sur la recherche habituelle de cocaïne sous contrôle de stimuli conditionnés (Murray et al., 2012a). Leurs résultats indiquent que la NAC réduit de façon dose-dépendante la recherche de cocaïne sous contrôle des stimuli conditionnés, durant les stades précoce et avancé de

l'addiction. Cette étude a démontré en outre que la NAC n'affecte ni les propriétés renforçantes de la drogue, ni l'activité locomotrice des animaux.

Les principaux résultats de l'ensemble de ces études sont résumés dans le **tableau VI**.

Étude	Doses de NAC (mg/kg)	Injection	Effets principaux
Baker et al., 2003	60	s.c/4h avant le test	- Augmentation du glutamate extracellulaire dans le Nacc via l'activation de l'échangeur cystine/glutamate. - Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne
Moran et al., 2005	60	s.c/4h avant le test	- Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne via l'activation des mGluR2/3s
Kau et al., 2008	60	i.p/1h avant le test	- Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne via l'activation de l'échangeur cystine/glutamate.
Moussawi et al., 2009	100	i.p/3h avant le test	- Restauration de la LTP et de la LTD
Murray et al., 2012	30-60-90	i.p/3h avant le test	- Atténuation de la recherche de cocaïne sous contrôle de stimuli conditionnés, sans affecter la consommation de drogue

Tableau VI. Études précliniques évaluant l'influence d'une administration aiguë de NAC sur l'addiction à la cocaïne

3.3.1.2. Administration chronique de NAC

En 2007, l'équipe du Dr Baker s'est intéressée aux effets d'un traitement chronique à la NAC sur :

- la consommation de cocaïne,
- le niveau de glutamate extracellulaire dans le Nacc,
- l'échangeur cystine/glutamate, chez des rats s'auto-administrant de la cocaïne ;

- et sur le développement de la sensibilisation psychomotrice, chez des rats recevant des injections non-contingentes de cocaïne (Madayag et al., 2007).

Leurs résultats ont tout d'abord démontré qu'un traitement chronique à la NAC, une heure avant des sessions de courtes durées (2h/jours), n'altère ni l'acquisition du comportement d'auto-administration, ni la consommation de cocaïne. Les auteurs en ont conclu que la NAC n'affecte pas les propriétés renforçantes de la cocaïne. En revanche l'administration de NAC une heure avant des sessions d'auto-administration à accès prolongé (LgA : 6h/jours, voir la section **Matériels et Méthodes de l'étude 1**), empêche l'augmentation de la consommation de cocaïne chez les rats. Cette étude a également montré que traiter les animaux une heure avant chaque session d'auto-administration protège le cerveau des neuroadaptations induites par la cocaïne telles que la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate. Ainsi, les animaux ayant reçu de la NAC ont un niveau basal de glutamate dans le Nacc similaire aux animaux témoins. En outre, ce traitement diminue également la vulnérabilité à la rechute induite par une injection de cocaïne. Pour finir, les chercheurs ont montré qu'injecter de la NAC de façon chronique bloque le développement de la sensibilisation psychomotrice induite par de la cocaïne, et ce jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (Madayag et al., 2007). Il s'agit à ma connaissance de la première mise en évidence d'un effet à long terme de la NAC sur l'addiction à la cocaïne.

Par ailleurs, différentes études ont montré que traiter des rats de façon chronique à la NAC durant une période d'extinction, ou d'abstinence forcée, atténue la vulnérabilité à la rechute, qu'elle soit induite par la drogue elle-même, ou par des indices environnementaux se rapportant à la consommation de drogue (LaRowe and Kalivas, 2010; Amen et al., 2011; Reichel et al., 2011). De surcroît, ces études ont révélé que la NAC, administrée de façon chronique, restaure

l'homéostasie glutamatergique de 15 à 45 jours après l'arrêt du traitement (Zhou and Kalivas, 2008; Moussawi et al., 2011; Reichel et al., 2011).

Récemment, une étude réalisée dans le laboratoire du Dr Belin a fait ressortir qu'un traitement chronique à la NAC durant l'auto-administration augmente la sensibilité à la punition (telle que mesurée au moyen de chocs électriques), et promeut l'abstinence volontaire des rats. En revanche la NAC n'a altéré ni la consommation de cocaïne, ni la motivation des animaux à s'auto-administrer la drogue, telle que mesurée au moyen du protocole de renforcement à ratio progressif (voir la section **Matériels et Méthodes de l'étude 1**) (Ducret et al., 2016).

Enfin, il a été montré qu'en plus de rétablir le fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate, l'administration chronique de NAC restaure également le fonctionnement du transporteur GLT-1 (Knackstedt et al., 2010a; Ducret et al., 2016). Reissner et collègues (2015) ont alors cherché à savoir si l'effet atténuateur de la NAC sur la vulnérabilité à la rechute, était principalement dû à la restauration de l'échangeur cystine/glutamate, à la restauration du transporteur GLT-1, ou encore à la restauration des deux protéines. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont combiné un traitement chronique à la NAC à l'injection d'ARN antisens dans le *core* du Nacc, dirigé soit contre l'échangeur cystine/glutamate, soit contre le transporteur GLT-1. Leurs résultats révèlent que seul l'ARN antisens dirigé contre le transporteur GLT-1, inhibe l'effet de la NAC sur la rechute pour la cocaïne (Reissner et al., 2015).

Le **tableau VII** recense les principaux résultats des études précédemment citées.

Étude	Doses de NAC (mg/kg)	Injections	Effets principaux
Madayag et al., 2007	60	i.p 1x/j, 1h avant chaque session d'auto-administration	<ul style="list-style-type: none"> - Prévient la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate, et la diminution du glutamate extracellulaire dans le Nacc. - Prévient le développement de la sensibilisation psychomotrice. - Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne
Kau et al., 2008	90	i.p 1x/j, 30 min avant chaque session d'auto-administration	<ul style="list-style-type: none"> - Facilite l'extinction. - Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne.
Knackstedt et al., 2010	100	i.p 1x/j, durant les 7 derniers jours d'une phase d'extinction	<ul style="list-style-type: none"> - Restauration du transporteur GLT-1
Amen et al., 2011	60	i.p 1x/j, durant une période d'abstinence forcée de 7 jours, à la suite d'une phase d'extinction	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne
Reichel et al., 2011	60	i.p 1x/j, 2h avant chaque session d'extinction	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne, et par des stimuli conditionnés
Reichel et al., 2011	100	i.p 1x/j, durant une période d'abstinence forcée de 12 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la rechute induite par une injection de cocaïne, et par des stimuli conditionnés, jusqu'à 15 jours après l'arrêt du traitement
Reissner et al., 2015	100	i.p 1x/j, 2h avant les 5 dernières sessions d'extinction	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la rechute induite par des stimuli conditionnés, via la restauration du GLT-1
Ducret et al., 2016	60	i.p 1x/j, 3h chaque session d'auto-administration	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la sensibilité à la punition. - Promotion de l'abstinence volontaire

Tableau VII. Études précliniques évaluant l'influence d'une administration chronique de NAC sur l'addiction à la cocaïne

L'ensemble de ces études précliniques a permis de comprendre par quel mécanisme la NAC diminuait la vulnérabilité à la rechute pour la cocaïne chez le rat (**Figure 19**). En effet, la

NAC, en rétablissant le fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate, restaure le niveau basal de glutamate au sein du Nacc (Baker et al., 2003). Puis, ce glutamate libéré de façon non-synaptique, active les récepteurs mGluR2/3, qui eux exercent un tonus inhibiteur sur les neurones glutamatergiques du CPF (Moran et al., 2005). Ainsi, la stimulation des récepteurs mGluR2/3 prévient la libération excessive de glutamate responsable de la rechute, et restaure la capacité du cerveau à induire une LTP (Moussawi et al., 2009). En outre, la NAC rétablit également la capacité du cerveau à induire une LTD mGluR5-dépendante et normalise le ratio AMPA/NMDA dans le Nacc (Moussawi et al., 2009; Moussawi et al., 2011). Néanmoins, c'est la restauration du transporteur GLT-1 qui permet à la NAC de fournir une protection durable contre la rechute pour la cocaïne (Reissner et al., 2015).

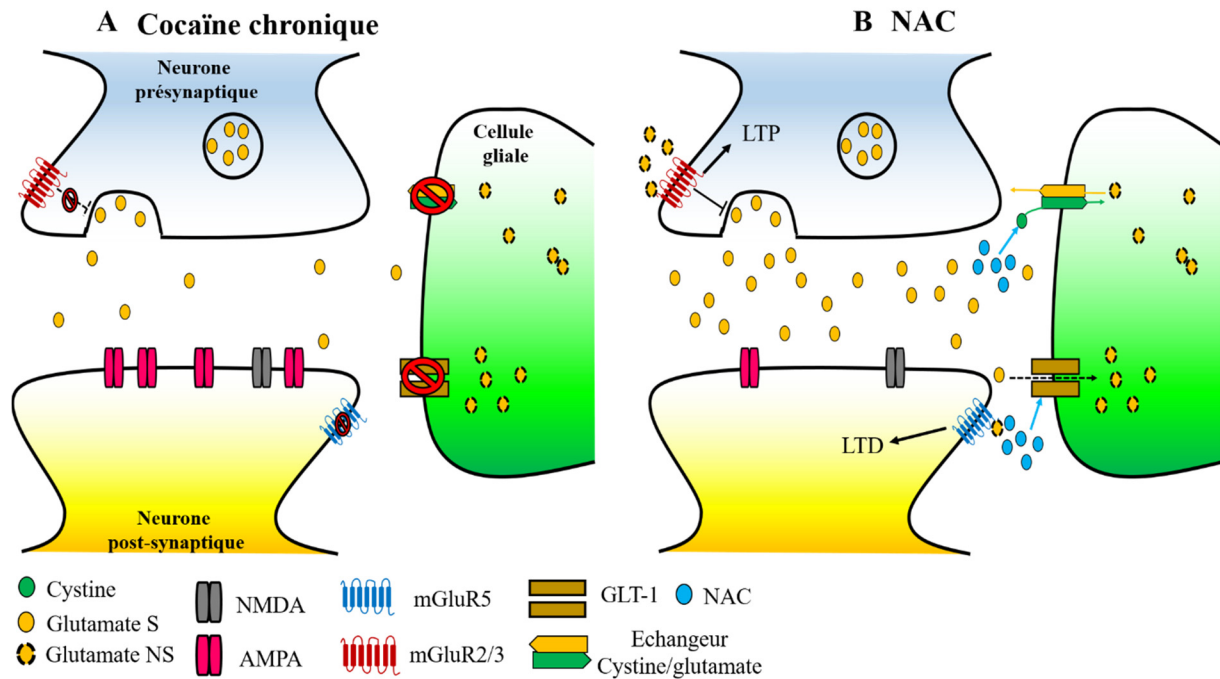


Figure 19. Mécanisme d'action par lequel la NAC atténue la vulnérabilité à la rechute

A) Neuroadaptations induites par une exposition chronique à la cocaïne dans le Nacc **B)** La NAC rétablit : le fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate et du transporteur GLT-1, le niveau basal de glutamate dans le Nacc, le tonus inhibiteur exercé par les récepteurs mGluR2/3, la plasticité synaptique (LTP et LTD) et le ratio AMPA/NMDA.

3.3.2. Études cliniques

Grace aux nombreuses études précliniques démontrant la capacité de la NAC à réduire la vulnérabilité à la rechute, huit études cliniques se sont intéressées à l'effet de cette molécule sur l'addiction à la cocaïne.

Bien que la NAC soit utilisée chez l'homme depuis de nombreuses années, le premier essai clinique avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité et la tolérance de cette molécule chez des patients dépendants à la cocaïne (LaRowe et al., 2006). Pour cela, 13 patients ont subi deux hospitalisations d'une période de trois jours, durant lesquels ils ont reçu 600 mg de NAC, ou un placebo, toutes les 12 heures (pour un total de 2400 mg). Deux heures après chaque prise

de médicaments, les signes vitaux et les effets secondaires ont été relevés. Les résultats de cette étude ont montré premièrement que la NAC est bien tolérée chez les patients, n'entraînant que quelques effets secondaires mineurs tels que des maux de têtes, ou des flatulences. Les patients ont également rempli un questionnaire permettant d'évaluer la sévérité des symptômes de sevrage et du *craving* : le CSSA (pour *Cocaine Selective Severity Assessment*). Les résultats du CSSA ont montré une réduction du *craving* et des symptômes de sevrage chez les patients ayant reçu de la NAC.

À la fin du traitement, ces mêmes patients ont été exposés à des diapositives se rapportant ou non, à la consommation de cocaïne. Les résultats de cette nouvelle étude indiquent que les patients ayant reçu de la NAC passent moins de temps sur les images en rapport avec la cocaïne, et ont un désir de consommer moins important que les patients ayant reçu le placebo (LaRowe et al., 2007).

Une nouvelle étude du même laboratoire, réalisée chez 23 patients non-hospitalisés a démontré qu'un traitement de quatre semaines de NAC, diminuait non seulement les effets de manque (mesurés avec le CSSA), mais aussi la consommation de cocaïne (vérifiée par test urinaire) (Mardikian et al., 2007). Cependant, quelques années plus tard, lorsque ces chercheurs ont réalisé une étude similaire à celle-ci, en augmentant le nombre de patients (111) et la durée du traitement (huit semaines), ils n'ont pas observé d'effet de la NAC sur la consommation de cocaïne (LaRowe et al., 2013).

Par ailleurs, en accord avec l'ensemble des études précliniques démontrant que la NAC atténue la vulnérabilité à la rechute sans affecter les propriétés renforçantes de la cocaïne (Madayag et al., 2007; Murray et al., 2012a; Ducret et al., 2016), un essai clinique réalisé chez

six patients hospitalisés a montré que la NAC diminuait le *craving* sans altérer les effets renforçants et euphorisants de la drogue (Amen et al., 2011).

Ainsi, jusqu'à la fin de l'année 2017, la majorité des études cliniques et précliniques ont conclu que la NAC n'affectait pas la consommation de cocaïne, et ne diminuait donc pas les propriétés renforçantes de cette drogue (Madayag et al., 2007; Amen et al., 2011; Murray et al., 2012a; LaRowe et al., 2013; Ducret et al., 2016; Spencer and Kalivas, 2017). Deux études très récentes contredisent cependant cette observation. La première, publiée en juin 2017 démontre que chez des patients hospitalisés, un traitement à la NAC (2400 mg/jours), avant et pendant la consommation de cocaïne, diminue à la fois la consommation de drogue (évaluée à l'hôpital par le protocole de *Drug choice procedure*⁷), et ses effets euphorisants et psychostimulants (Bolin et al., 2017). La seconde, quant à elle, publiée en janvier 2018 révèle qu'un traitement de 25 jours de NAC (2400 mg/jours) provoque une réduction de la consommation de cocaïne (vérifiée par un questionnaire plus test urinaire) (Schulte et al., 2018).

Enfin, une étude réalisée par Schmaal et al (2012) a démontré que chez des patients cocaïnomanes, il y a un taux de glutamate plus important dans le cortex cingulaire antérieure, une région impliquée dans l'impulsivité. Les chercheurs ont alors montré qu'une seule dose de 2400 mg de NAC normalise le niveau de glutamate dans le cortex cingulaire antérieure chez des patients cocaïnomanes, et atténue leur impulsivité (Schmaal et al., 2012).

Le **tableau VIII** recense les principaux résultats des huit études cliniques précédemment citées.

⁷ *Drug choice procedure* est un protocole durant lequel on donne aux patients l'opportunité de choisir entre une dose de cocaïne et de l'argent (0.25 dollars US)

Étude	Type d'étude	N	Traitement	Effets principaux
LaRowe et al., 2006,2007	Double-aveugle	13	2400 mg sur 2 jours	- Diminution du <i>craving</i> , - Perte d'intérêt pour la cocaïne
Mardikian et al., 2007	Ouverte	23	1200, 2400 ou 3600 mg/j, sur 4 semaines	- Diminution de la consommation de cocaïne - Diminution du <i>craving</i>
Amen et al., 2011	Simple-aveugle	6	1200-2400 mg/j pendant 4 jours	- Diminution du <i>craving</i> à la suite d'une administration de cocaïne (i.v 20mg/70kg/60s) délivrée à l'hôpital
Schmaal et al., 2012	Ouverte	22	2400 mg	- Restauration des niveaux de glutamate au sein dans le cortex cingulaire antérieur
LaRowe et al., 2013	Double-aveugle	111	1200 ou 2400 mg/j, sur 8 semaines	- Prolonge les périodes d'abstinences chez des patients déjà abstinents
Bolin et al., 2017	Double-aveugle	14	2400 mg/j pendant 7 jours	- Perte d'intérêt pour la cocaïne. - Réduction des effets stimulants et euphorisants de la cocaïne. - Diminution de la consommation de cocaïne
Schutl et al., 2018	Double-aveugle	38	2400 mg/j pendant 25 jours	- Diminution de la consommation de cocaïne

Tableau VIII. Études cliniques évaluant l'influence d'un traitement à la NAC sur l'addiction à la cocaïne

4. Problématique et hypothèses de la thèse

Alors que le nombre de consommateurs de cocaïne ne cesse d'augmenter dans le monde entier, il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux contre l'addiction à la cocaïne. C'est dans l'optique de développer un traitement anti-addiction que la recherche expérimentale s'intéresse depuis une quinzaine d'années à la NAC. Tel que nous l'avons vu dans le chapitre précédent, un grand nombre d'études précliniques et cliniques a démontré que la NAC atténue la vulnérabilité à la rechute chez le rat, et diminue le *craving* chez l'homme. Néanmoins, l'addiction à une substance ne se définit pas uniquement par sa capacité à induire un *craving*. En effet, l'addiction à une substance se caractérise également par une motivation excessive se traduisant par :

- une allocation démesurée de temps et d'énergie consacrés à se procurer la drogue, et à la consommer ;
- l'abandon d'activités sociales, professionnelles, ou de loisirs au profit de la consommation de drogue ;
- un usage répété de la drogue dans des situations pouvant être physiquement dangereuses (Guelfi et al., 2015).

Lutter contre la motivation exacerbée pour la cocaïne, s'avère être indispensable et ce, en vue de développer une médication efficace contre la toxicomanie. Toutefois, à ce jour, aucune étude préclinique n'a démontré d'effet de la NAC sur la motivation à s'auto-administrer de la

cocaïne. En effet, seule une étude a évalué l'influence de la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne (Ducret et al., 2016). Néanmoins, le protocole d'auto-administration utilisé dans cette étude ne correspond pas au patron de consommation d'un toxicomane.

Nous avons alors émis l'hypothèse, qu'en utilisant un protocole de renforcement se rapprochant de manière fidèle au patron de consommation d'un toxicomane, la NAC serait en capacité d'atténuer la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne.

L'objectif principal de mon projet de thèse était donc d'évaluer l'influence d'un traitement à la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne.

Pour mener à bien ce projet, trois principales études, utilisant trois modèles de toxicomanie différents (l'auto-administration, la sensibilisation psychomotrice et l'autostimulation intracérébrale), ont été réalisées.

L'objectif de la première étude consistait à évaluer l'influence de différents traitements à la NAC sur le développement et l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne. Pour ce faire, trois expériences ont été effectuées. La première expérience de cette étude ciblait deux axes principaux :

- premièrement, étudier l'effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne ou de la nourriture ;
- et deuxièmement, déterminer si l'effet de la NAC était plus important, durant l'utilisation d'un protocole de renforcement se rapprochant d'une consommation humaine.

La seconde expérience visait à évaluer l'effet d'une administration chronique de NAC, durant une période d'abstinence forcée, sur la motivation ultérieure des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Nous avons également évalué si l'augmentation de la durée de l'abstinence entraînait

en corollaire une augmentation de la motivation pour la cocaïne. Enfin, la dernière expérience de cette première étude a servi à évaluer l'effet d'une administration chronique de NAC durant l'auto-administration, sur le développement de la motivation pour la cocaïne.

L'objectif de la seconde étude était de déterminer l'effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par de la cocaïne. Les neuroadaptations sous-tendant l'effet psychomoteur, étant en partie les mêmes que celles sous-tendant les propriétés motivationnelles de la cocaïne (Robinson and Berridge, 1993; De Vries et al., 1998; De Vries et al., 2002), nous avons émis l'hypothèse que si la NAC diminue l'expression de la motivation pour la cocaïne, elle devrait aussi diminuer l'expression de la sensibilisation psychomotrice.

La dernière étude quant à elle, consistait à évaluer d'une part l'impact d'une administration aiguë de NAC sur la diminution du seuil de récompense induite par de la cocaïne, et à déterminer d'autre part si la NAC seule induisait de l'anhédonie.

Travail Expérimental

Chapitre II : ÉTUDE 1

Effet d'un traitement à la NAC sur la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne

Introduction

Tel que nous l'avons mentionné dans le chapitre précédent, alors que beaucoup d'études se sont intéressées à l'influence de la NAC sur la vulnérabilité à la rechute chez le rat, seule une étude à ce jour a été publiée sur l'effet de cette molécule sur la motivation des rats pour la cocaïne. Nous avons alors décidé d'étudier de manière approfondie l'influence de la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Toutes les expériences d'auto-administration ont été effectuées selon un protocole général comprenant six étapes : (1) acquisition de l'auto-administration de nourriture, (2) chirurgie d'implantation de cathéters, (3) acquisition d'auto-administration de cocaïne, (4) maintien de l'auto-administration, (5) période de sevrage, (6) évaluation de la motivation (**Figure 20**). Afin d'évaluer l'effet de la NAC de la façon la plus complète possible, nous avons réalisé trois expériences durant lesquelles nous avons utilisé différents traitements de NAC (aigu ou chronique), à différentes doses, à différentes étapes de l'auto-administration et avec différents modèles d'auto-administration.

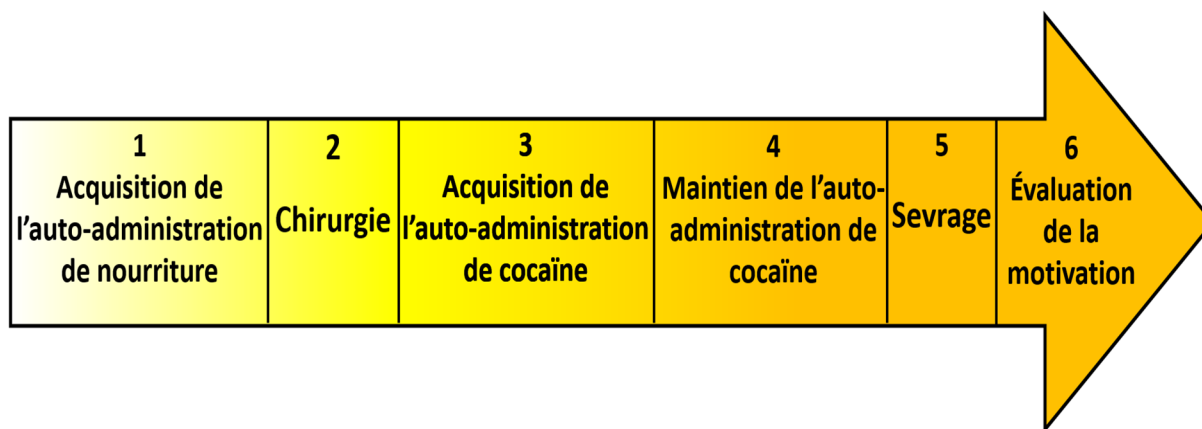


Figure 20. Protocole général d'auto-administration utilisé dans notre étude

Dans un premier temps nous avons cherché à évaluer l'effet d'une administration aiguë de différentes doses de NAC sur l'expression de la motivation pour la cocaïne (**expérience 1**). Pour cela, la NAC a été injectée durant l'évaluation de la motivation (étape 6). Nous avons

profité de cette expérience pour comparer deux protocoles de renforcement utilisés durant la phase de maintien de l'auto-administration, à savoir le protocole à accès long (LgA) et le protocole à accès intermittent (IntA).

Dans une seconde expérience nous avons évalué l'effet d'une administration chronique de NAC durant des périodes de sevrage (étape 5) sur la motivation ultérieure des rats pour la cocaïne. Il nous a aussi paru opportun de vérifier si l'augmentation de la durée du sevrage affectait la motivation pour la cocaïne (**expérience 2**).

Pour finir nous avons étudié l'effet d'une administration chronique de différentes doses de NAC durant la phase de maintien de l'auto-administration (étape 4) d'une part, sur la consommation de cocaïne durant cette phase et d'autre part sur la motivation ultérieure pour la drogue (**expérience 3**).

Matériels et Méthodes

1. Animaux

Pour chaque expérience, des rats mâles de souche Wistar (Laboratoires Charles River, St-Constant, QC), ayant un poids moyen compris entre 225 et 250 g le jour de leur arrivée, ont été utilisés. Ils ont été hébergés individuellement, et ont été soumis à un cycle inversé de lumière/obscurité de 12h/12h (la lumière s'allumant à 20h30 et s'éteignant à 8h30). Tous les animaux ont disposé d'eau accessible à volonté. Durant les trois premiers jours d'habituation à l'animalerie, les animaux ont disposé de nourriture standard à volonté, puis sauf lorsqu'indiqué autrement, la nourriture était restreinte à 25 g par jour. Les sessions d'auto-administration ont été réalisées pendant la phase nocturne du cycle, correspondant à la phase active de l'animal. Les procédures expérimentales ont été exécutées selon les principes énoncés par le Conseil canadien de protection des animaux. Le comité d'éthique sur l'expérimentation animale de l'Université de Montréal a approuvé toutes les expériences mises en œuvre.

2. Drogues et traitements

La cocaïne hydrochloride (Medisca Pharmaceutique, Ville Saint-Laurent, QC) a été dissoute dans une solution saline (NaCl 0,9 %) et administrée par voie intra-veineuse (i.v.) à une vitesse de cinq secondes à raison de 30 µl/s. Les différentes solutions de cocaïne (0.063 à 0.25 mg/kg/injection) ont été ajustées selon le poids moyen des animaux, qui étaient pesés environ tous les trois jours.

La N-acétylcystéine (Sigma Canada) a été dissoute dans une solution saline (NaCl 0,9 %) à des concentrations de 30, 60, 90 mg/ml et administrée par voie intrapéritonéale (i.p) à raison de 1ml/kg. Le pH a été préalablement ajusté à 7 avec une solution de NaOH à 10M.

3. Équipement d'auto-administration

Les différentes phases de l'auto-administration se sont déroulées dans des cages de conditionnement opérant (31,8 x 25,4 x 26,7 cm ; Med Associates, St. Albans, VT). Chaque cage est équipée de deux leviers rétractables de 4 cm :

- Un levier actif (levier gauche) déclenchant l'administration d'une récompense ;
- Un levier inactif (levier droit) n'ayant aucune conséquence.

Ces deux leviers sont situés à 8 cm du sol sur un même côté de la cage, et sont espacés de 12 cm. Au-dessus de chaque levier, une lumière est utilisée comme stimulus conditionné (SC), l'animal associera alors l'illumination de cette lumière à l'administration d'une récompense. Une lumière éclairant la cage, située en haut et sur le côté opposé est utilisée pour signaler le début et la fin de chaque session. Le sol de la cage est constitué de barres en métal. Chaque cage est équipée d'un distributeur de croquettes. Un tube flexible (tygon tubing) protégé par un ressort métallique et prolongé par un embout adaptable aux cathéters intraveineux de chaque animal est monté sur un bras pivotant fixé en dehors de la cage de conditionnement opérant. Un tube est étendu du bras pivotant à une pompe de perfusion PHM-100 (Med Associates) située au-dessus de chaque cage, permettant l'auto-administration de cocaïne. Chaque cage possède également quatre cellules photoélectriques infrarouges permettant de mesurer l'activité locomotrice horizontale des rats durant les sessions d'auto-administration. Les cages de conditionnement opérant sont toutes équipées d'un ventilateur permettant le renouvellement de l'air, et sont placées dans des boîtes permettant d'atténuer le son et la lumière. Les cages de conditionnement opérant sont contrôlées par le logiciel MedPC version IV (Med Associates, Albans, VT).

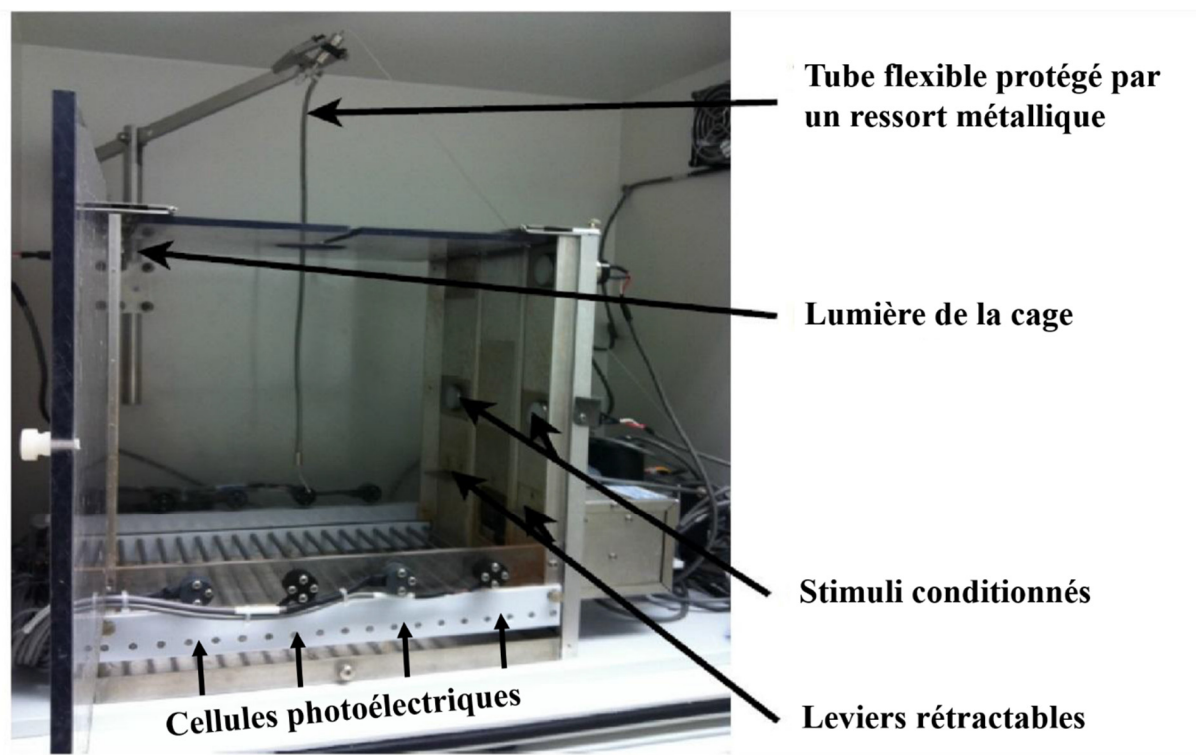


Figure 21. Cage d'auto-administration de drogue par voie intraveineuse

4. Acquisition de l'auto-administration pour de la nourriture

La veille de la première session, les rats ont été restreints à 15 g de nourriture afin de faciliter l'apprentissage de l'auto-administration.

Les rats ont d'abord été entraînées à s'auto-administrer (1h/jour) de la nourriture (45 mg, Grain-based Dustless Precision Pellets; VWR ; Ville Mont-Royal, QC) sous un protocole à ratio fixe 1 (FR1 de l'anglais *fixed ratio*) suivi de 20 secondes de temps mort (20sTO de l'anglais *timeout*) ;

on parle alors du protocole FR1 20sTO. Durant cette phase, chaque appui sur le levier actif provoque :

- la distribution d'une croquette ;
- l'illumination de la lumière servant de stimulus conditionné (SC), située au-dessus du levier actif, et la rétractation des leviers pendant 20 secondes.

Les appuis sur le levier inactif ont été comptabilisés afin d'évaluer l'apprentissage de la tâche. En effet, lorsqu'un animal comprend la tâche d'auto-administration, il se désintéresse du levier inactif. Par la suite, les rats ayant consommé un minimum de 20 croquettes/session sur deux jours consécutifs, et ayant un nombre d'appuis sur le levier actif supérieur au nombre d'appuis sur l'inactif, ont été amenés à augmenter leur effort afin d'obtenir leur récompense grâce au protocole de renforcement à ratio fixe 3 (FR3 20sTO) pendant trois jours. Sous ce protocole, c'est le troisième appui sur le levier actif qui provoque la distribution de la croquette. Une fois que le comportement d'auto-administration de nourriture a été acquis les rats ont subi une étape de chirurgie consistant à implanter un cathéter dans la veine jugulaire.

5. Chirurgie

L'anesthésie des animaux, induite avec de l'isoflurane à 5%, a été maintenue à 2% tout au long de l'opération. Un cathéter en silastic a été implanté dans la veine jugulaire droite de chaque animal. Le cathéter se compose d'une canule fixée par une extrémité à des mailles de nylon. Ces mailles de nylon ont ensuite été suturées en sous-cutané entre les omoplates. Durant la chirurgie les rats ont reçu une injection intramusculaire de 0.3 ml de pénicilline (un antibiotique, Derapen, 300 mg/ml; CDMV, Saint-Hyacinthe, Quebec), et une injection sous

cutanée de 0.03 ml de carprofen (un anti-inflammatoire non stéroïdien, Rimadyl; 50 mg/ml; CDMV). Les cathéters ont ensuite été rincés quotidiennement avec 0.1 ml de solution saline, et un jour sur deux avec de la solution saline mélangée avec 0,2 mg/ml d'héparine (Sigma-Aldrich Inc., Oakville, ON) et 2 mg/ml d'enrofloxacin (Baytril, 10 mg/kg, CDMV, St-Hyacinthe, QC), l'objectif étant de prévenir la formation de caillots sanguins.

6. Acquisition de l'auto-administration de cocaïne

Après une période de récupération de cinq jours, les rats ont été entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne (0.25 mg/kg/injection) quotidiennement pendant des sessions d'une heure sous le protocole de renforcement FR3 20sTO. Les critères de passage à la prochaine étape d'auto-administration sont, sur quatre jours consécutifs :

- un minimum de 6 infusions de cocaïne/session ;
- un nombre d'appuis sur le levier actif deux fois plus important que les appuis sur le levier inactif ;
- une régularité dans la prise de cocaïne au cours de la session, évaluée avec le logiciel Soft CR.

7. Maintien de l'auto-administration

7.1. Protocole à accès long (Expérience 1A)

Une fois le comportement d'auto-administration acquis, la cohorte de rats de l'expérience 1A a été soumise à 10 sessions, à raison d'une session par jour, sous le protocole à accès long (LgA). Il s'agit d'un protocole de 6 heures au cours duquel l'animal a un accès illimité à la drogue. Il convient de signaler que le modèle LgA est à ce jour le modèle animal le plus utilisé pour représenter l'addiction à la cocaïne chez l'homme (Koob and Kreek, 2007; Koob and Volkow, 2010). Après deux semaines sous ce protocole, la consommation de cocaïne des rats augmente d'environ 30 à 40% (Ahmed and Koob, 1998b). Cette augmentation est interprétée au niveau clinique comme étant la transition d'un usage récréatif de la drogue, vers une consommation compulsive. En outre, les expérimentations démontrent aussi que les rats soumis au protocole LgA développent : une vulnérabilité à la rechute, une motivation à s'auto-administrer la cocaïne telle que mesurée au moyen du protocole à ratio progressif, ainsi qu'une poursuite de la consommation malgré l'éventualité d'une punition (chocs électriques), largement supérieurs aux rats exposés de manière courte à la cocaïne (Ahmed and Koob, 1998b; Vanderschuren and Everitt, 2004b; Hao et al., 2010; Ducret et al., 2016).

7.2. Protocole à accès intermittent (Expérience 1B-3)

Malgré le fait que le modèle LgA soit toujours à ce jour le protocole le plus utilisé pour modéliser l'addiction à la cocaïne, il importe de souligner que ce modèle commence à être remis en question. En effet, le patron de consommation des rats sous ce protocole ne correspond pas à celui d'un toxicomane. Alors que chez le rat les concentrations de cocaïne dans le cerveau

sont maintenues à un niveau élevé durant les 6 heures d'auto-administration, chez l'homme ces concentrations varient sous forme de pics (Beveridge TJR, 2012). Ainsi, un individu consommerait de nouveau de la cocaïne une fois que la concentration de celle-ci aura diminué dans le cerveau.

Un modèle à accès intermittent (IntA) a été récemment développé dans le but de se rapprocher du patron de consommation humain (Zimmer et al., 2012). Sous ce protocole, les rats sont incapables de maintenir une concentration élevée de cocaïne dans le cerveau. Pour la suite des expériences d'auto-administration (expériences 1B-3), nous avons alors fait le choix d'utiliser ce protocole. Pour ce faire, une fois la phase d'acquisition terminée, les animaux ont été soumis à 10 sessions sous le protocole à accès intermittent (IntA). Il s'agit d'un protocole de 6 heures séparé en 12 cycles. Chaque cycle étant composé d'une phase active de 6 minutes durant laquelle la cocaïne est disponible (les leviers sont présents dans la cage), suivie d'une phase inactive de 26 minutes durant laquelle la drogue n'est plus disponible (les leviers ne sont plus disponibles).

8. Évaluation de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne sous le protocole de renforcement à ratio progressif

Après dix sessions sous les protocoles LgA ou IntA, suivies d'une période de sevrage de 4 jours (sauf lorsqu'indiqué autrement), la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne a été mesurée grâce à un protocole de renforcement à ratio progressif. Sous ce protocole,

le nombre d'appuis sur le levier actif nécessaire pour obtenir une injection est augmenté de façon exponentielle suivant l'équation $[5 * \exp^{(\text{nombre d'infusions} * 0,2)} - 5]$ (Richardson and Roberts, 1996). Ainsi, le nombre d'appuis est augmenté selon les ratios suivants : 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95 etc. Le dernier ratio complété par l'animal avant l'abandon de la tâche est un indice de sa motivation à obtenir la drogue. La durée maximale d'une session de ratio progressif est de cinq heures, cependant la session prend fin si une heure s'écoule sans que l'animal ne prenne d'infusions.

9. Procédures expérimentales

9.1. Expérience 1 : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation pour de la cocaïne/nourriture

9.1.1. Expérience 1A : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez des rats soumis à un accès étendu à la drogue (LgA)

L'objectif de cette étude était d'identifier quels étaient les effets d'une administration aiguë de NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Pour cela, trois heures avant chaque session de ratio progressif, les animaux (n= 12) ont reçu une série d'injections intrapéritonéales (i.p) de 0, 30, 60, 90 mg/kg de NAC, randomisées selon un carré latin. Cet intervalle entre l'injection et le début de la session a été choisi, car la NAC augmente le niveau de glutamate extracellulaire de façon maximale dans le cerveau au bout de trois heures (Baker et al., 2003). Chaque rat a reçu une fois chacune des doses de NAC par session de ratio

progressif, les sessions étaient séparées par deux jours sans aucun test. La motivation des animaux a été mesurée pour une dose de cocaïne de 0.063 mg/kg. Sachant que, plus la dose de cocaïne est élevée, plus la durée des sessions de ratio progressif est importante (Roberts, Morgan, and Liu 2007; Richardson and Roberts 1996), et ne connaissant pas exactement la demi-vie de la NAC chez le rat, nous avons volontairement choisi de mesurer la motivation pour une dose très faible de cocaïne et ce, afin de réduire la durée des sessions de test.

9.1.2. Expérience 1B : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez des rats soumis au protocole IntA

Afin d'évaluer si les effets de la NAC sur l'expression de la motivation pour la cocaïne étaient reproductibles dans un protocole de renforcement se rapprochant cliniquement d'une consommation humaine de drogue, une nouvelle cohorte de rats (n=14) a été exposée au protocole IntA durant la phase de maintien de l'auto-administration. La suite de l'expérience fut identique à la précédente.

9.1.3. Expérience 1C : Effet d'un traitement aigu à la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la nourriture chez des rats soumis au protocole IntA

L'objectif de cette dernière expérience était de s'assurer que les effets de la NAC, observés sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne, n'étaient pas simplement dus à une incapacité des animaux à produire une réponse opérante. Pour ce faire, une nouvelle cohorte de rats (n= 17) a été soumise à un protocole de renforcement quasiment identique au précédent. La

seule différence étant que la cocaïne a été remplacée par une récompense naturelle, c'est à dire de la nourriture (45 mg, Grain-based Dustless Precision Pellets;VWR ; Ville Mont-Royal, QC). La **figure 22** représente la chronologie de la procédure expérimentale.

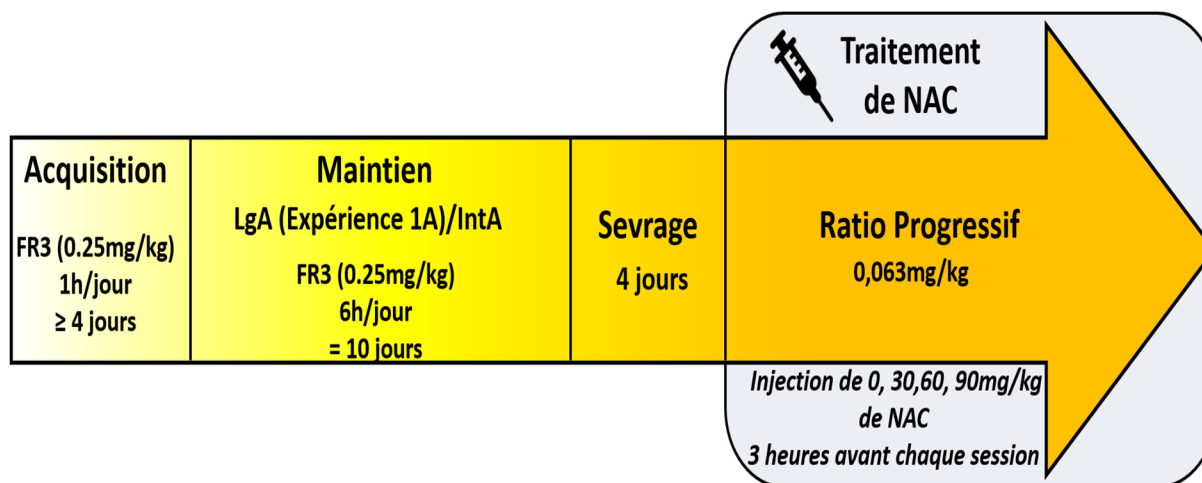


Figure 22. Procédure expérimentale d'une administration aiguë de NAC durant l'auto-administration sous ratio progressif

Pour les rats de l'expérience 1C la cocaïne a été remplacée par de la nourriture.

9.2. Expérience 2 : Effet d'un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage sur la motivation ultérieure à s'auto-administrer de la cocaïne

D'un point de vue clinique, les traitements dirigés contre la toxicomanie commencent généralement au début d'une période d'abstinence forcée (hospitalisation, incarcération) ou volontaire. Cette étude répondait à un double objectif :

- premièrement évaluer les effets d'un traitement chronique de NAC durant une période d'abstinence forcée sur la motivation pour de la cocaïne;

- deuxièmement déterminer si l'augmentation de la durée de l'abstinence augmentait la motivation pour cette drogue.

Pour cela, après les 10 sessions sous le protocole IntA, une nouvelle cohorte de rat a été séparée en 4 groupes expérimentaux selon deux facteurs : la durée du sevrage (7 ou 14 jours), et le traitement reçu (NAC 60 mg/kg, ou de la solution saline (Sal)). Les groupes ont été répartis comme suit :

- Sal 7 (n= 9)
- NAC 7 (n= 10)
- Sal 14 (n= 10)
- NAC 14 (n= 7)

Les animaux ont reçu quotidiennement des injections intrapéritonéales de NAC ou de solution saline, pendant les 7 ou 14 jours de sevrage (**Figure 23**). La dose de 60 mg/kg de NAC a été choisie car elle diminuait de façon plus efficace la motivation à s'auto-administrer la cocaïne lors du traitement aigu. La motivation a par la suite été mesurée pour des doses de cocaïne de 0.063, 0.125 et 0.25 mg/kg, les doses ayant été contrebalancées pour chaque animal.

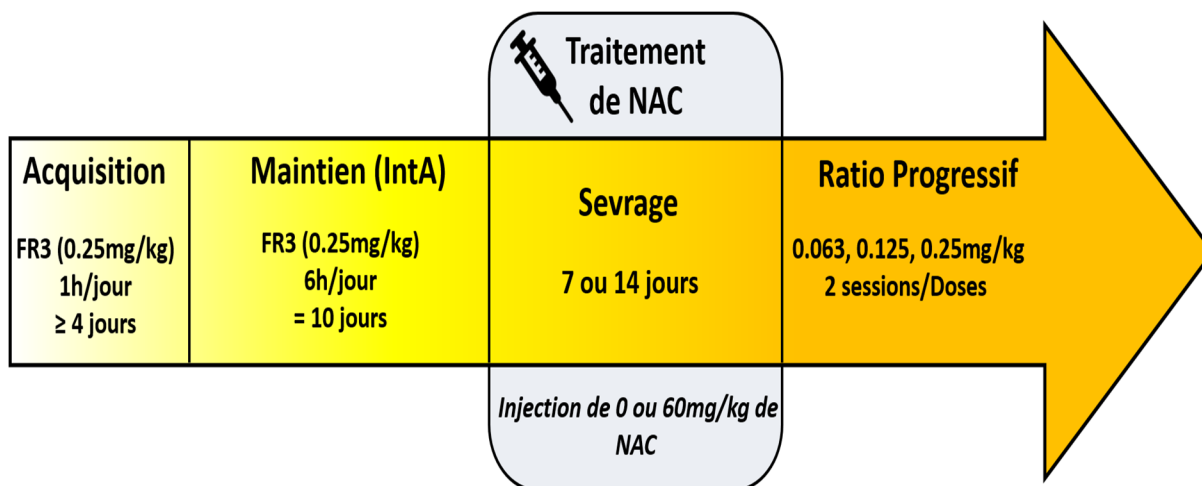


Figure 23. Procédure expérimentale du traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage de 7 ou 14 jours

9.3. Expérience 3 : Effet d'un traitement chronique à la NAC durant la phase de maintien de l'auto-administration de cocaïne sur la consommation, et la motivation ultérieure pour cette drogue

L'objectif de cette dernière expérience était d'identifier le rôle de la NAC injectée pendant la phase de maintien de l'auto-administration sous le protocole IntA, sur le développement de la motivation pour la cocaïne. Pour réaliser cette étude, les infusions de cocaïne ont tout d'abord été limitées à 10 durant la phase d'acquisition de l'auto-administration, et ce, afin d'éviter une exposition trop importante à la drogue et ainsi limiter les neuroadaptations induites par cette dernière, avant le traitement à la NAC. Les rats ont ensuite reçu des injections chroniques de solution saline (n= 16), de 30 (n= 8), 60 (n= 14), ou 90 (n= 10) mg/kg de NAC, une heure avant chacune des 10 sessions sous le protocole IntA (**Figure 24**). Puis, après une période de sevrage

de 4 jours, la motivation a été mesurée pour les doses de cocaïne de 0.063, 0.125 et 0.25 mg/kg, contrebalancées pour chaque animal. Par ailleurs, il nous importait aussi d'évaluer si le traitement chronique à la NAC avait un effet à long terme sur la motivation pour la cocaïne. C'est en ce sens qu'une deuxième session de tests de ratio progressif a été effectuée 15 jours après la fin de la première session de ratio progressif, soit 31 jours après la fin du traitement.

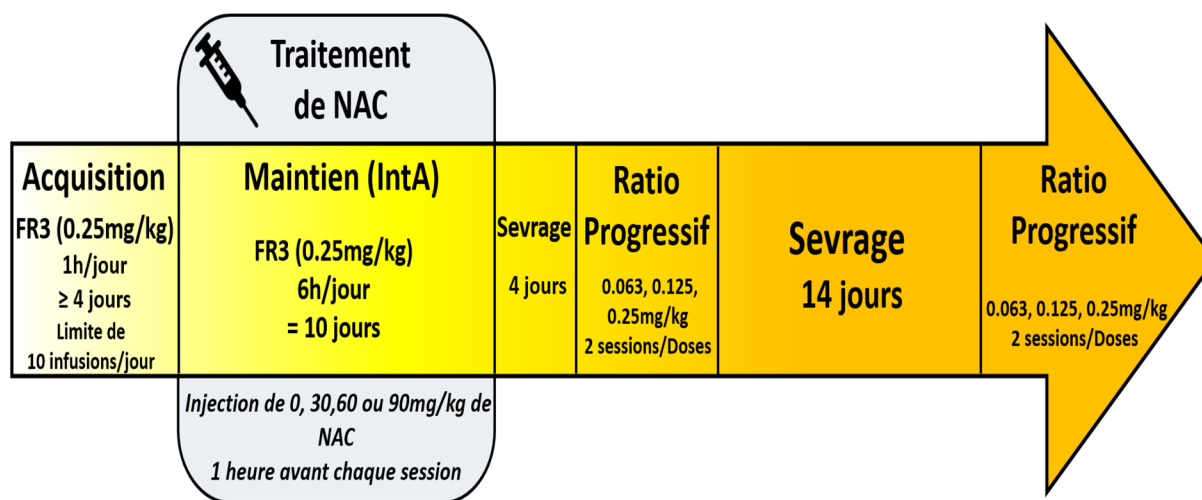


Figure 24. Procédure expérimentale du traitement chronique à la NAC durant l'auto-administration

10. Analyses statistiques

La consommation de cocaïne durant la phase de maintien de l'auto-administration a été analysée avec une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs : jours*protocole pour l'expérience 1 ; jours*groupe pour l'expérience 2 ; jours*traitement pour l'expérience 3 ; les jours étant une variable intra-sujet, et le protocole, le groupe et le traitement, des variables inter-sujet. L'activité locomotrice durant l'IntA a également été analysée dans l'expérience 3 avec une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*traitement). Le test post hoc Bonferroni a été quant à lui utilisé pour comparer entre eux les différents protocoles, groupes et traitements

de NAC. Les résultats portant sur les effets de la NAC sur l'expression de la motivation pour la cocaïne/nourriture, les taux de consommation, les appuis sur le levier inactifs, et l'activité locomotrice, ont été analysés par une ANOVA à mesures répétées à un facteur, le facteur étant ici les doses de NAC. Le test post hoc de Dunnett a été utilisé pour comparer les doses de NAC à la solution saline. Les résultats des effets d'un traitement chronique à la NAC sur la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne et sur les taux de consommation ont été analysés avec une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (doses de cocaïne*traitement), les doses de cocaïne étant une variable intra-sujet, et le traitement une variable inter-sujet. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Le niveau de significativité était établi à 0,05 (GraphPad prism).

Résultats

1. Expérience 1 : Un traitement aigu à la N-acétylcystéine diminue la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne à des doses n'affectant pas la motivation à s'auto-administrer de la nourriture chez le rat

Dans le but d'évaluer l'exposition des rats à la récompense (cocaïne ou nourriture) durant la phase de maintien de l'auto-administration, nous avons comparé la consommation de chaque cohorte en fonction du protocole utilisé. Comme attendu, les rats soumis au protocole LgA se sont auto-administrés plus de récompenses (cocaïne) que les rats soumis à l'IntA (cocaïne et nourriture) (**Figure 25**). L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*protocole) indique un effet du protocole ($F_{2,360} = 116$, $p < 0.001$), mais pas d'effet de jours ($F_{9,360} = 1.35$, $p > 0.05$), ni d'interaction protocole-jours ($F_{18,360} = 1.30$, $p > 0.05$).

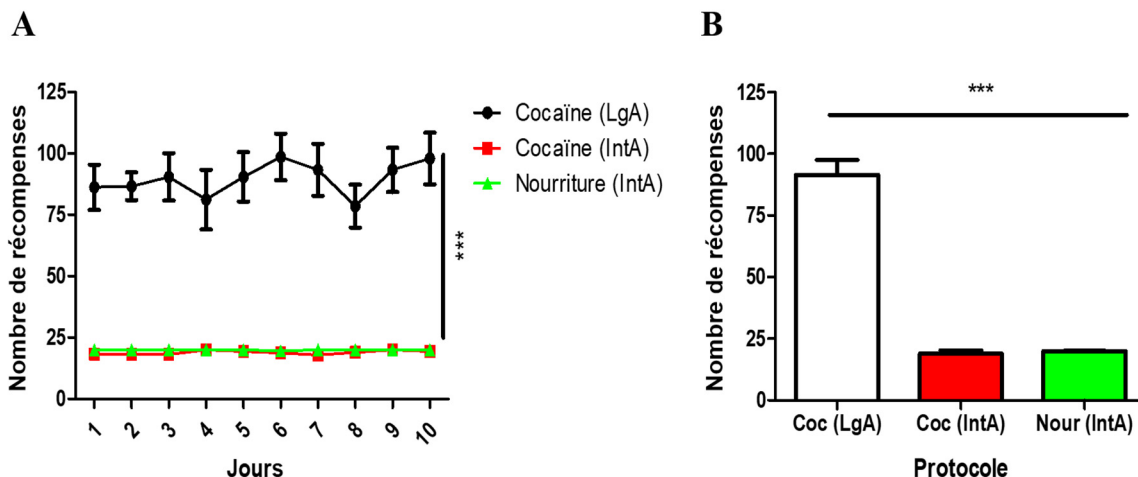


Figure 25. Les rats soumis au protocole LgA consomment plus de cocaïne que les rats soumis à l'IntA durant la phase de maintien de l'auto-administration

La consommation moyenne de récompenses (cocaïne/nourriture) est exprimée en fonction des jours (A), et du protocole utilisé (B).

Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

*** indique une différence significative par rapport au groupe Cocaïne (LgA), $P < 0.001$.

Par la suite, afin d'étudier si un traitement aigu à la NAC affecte la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne ou de la nourriture, les animaux ont reçu une série d'injections intrapéritonéales (i.p) de 0, 30, 60, 90 mg/kg de NAC, randomisées selon un carré latin, trois heures avant chaque session sous ratio progressif.

Les résultats de cette étude ont révélé qu'un traitement aigu à la NAC diminue de façon significative la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez les rats ayant été exposés au protocole LgA [ANOVA à un facteur : $F_{3,33} = 3.338$, $p < 0.05$]. L'analyse post hoc précise que la NAC ne diminue la motivation pour la cocaïne qu'à la dose de 60 mg/kg ($p < 0.05$) (**Figure 26A**). Ces résultats indiquent également qu'une administration aiguë de NAC diminue de façon significative la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez les rats exposés à l'IntA [ANOVA à un facteur : $F_{3,39} = 7.337$, $p < 0.05$]. L'analyse post hoc démontre néanmoins que contrairement aux rats LgA, la NAC diminue la motivation pour la cocaïne aux doses de 30 ($p <$

0.01), 60 ($p < 0.001$), et 90 ($p < 0.01$) mg/kg par rapport au solvant (**Figure 26B**). Par ailleurs, la NAC ne diminue la motivation pour de la nourriture qu'à la dose de 90 mg/kg [ANOVA à un facteur : $F_{3,48} = 3.152$, $p < 0.05$] (**Figure 26C**). En outre, une comparaison effectuée entre les rats des différents groupes ayant reçu du solvant démontre que les rats s'auto-administrant de la nourriture sont plus motivés que les rats s'auto-administrant de la cocaïne (LgA et IntA) [ANOVA à un facteur : $F_{2,42} = 9.84$, $p < 0.001$].

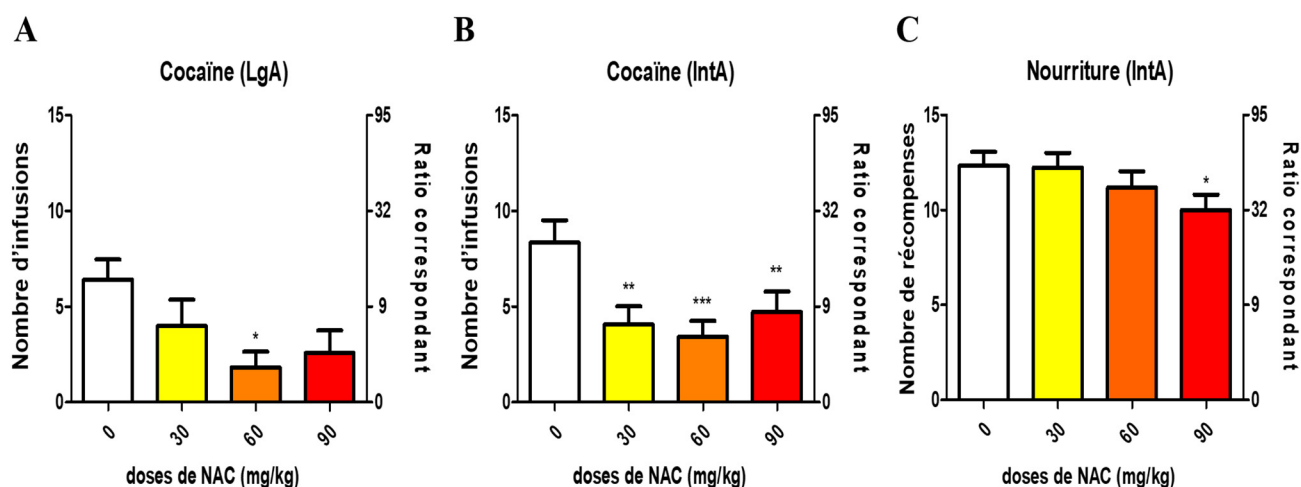


Figure 26. Un traitement à la NAC réduit la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne à des doses n'ayant pas la motivation à s'auto-administrer de la nourriture. A-B) Effet de la NAC sur la motivation pour de la cocaïne (A : $n=12$; B : $n=14$). C) Effet de la NAC sur la motivation pour de la nourriture ($n=17$). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM. *, ** et *** indique une différence significative par rapport à la solution véhicule (NAC 0 mg/kg), $P < 0,05$, $P < 0.01$ et $P < 0.001$.

Les taux de récompenses (cocaïne et nourriture) que les animaux se sont auto-administrés par heure, ont aussi été analysés durant les sessions sous ratio progressif. Ces résultats nous indiquent que la NAC diminue la quantité de cocaïne consommée par heure uniquement chez les rats exposés au LgA [ANOVA à un facteur : $F_{3,33} = 8.529$, $p < 0.001$] (**Figure 27A**). La NAC n'a en revanche pas d'effet sur la quantité de cocaïne [ANOVA à un facteur : $F_{3,39} = 0.5097$, $p >$

0.05], et de nourriture [ANOVA à un facteur : $F_{3,48} = 0.2936$, $p > 0.05$], consommée par heure chez les rats ayant été soumis au protocole IntA (**Figure 27B et C**).

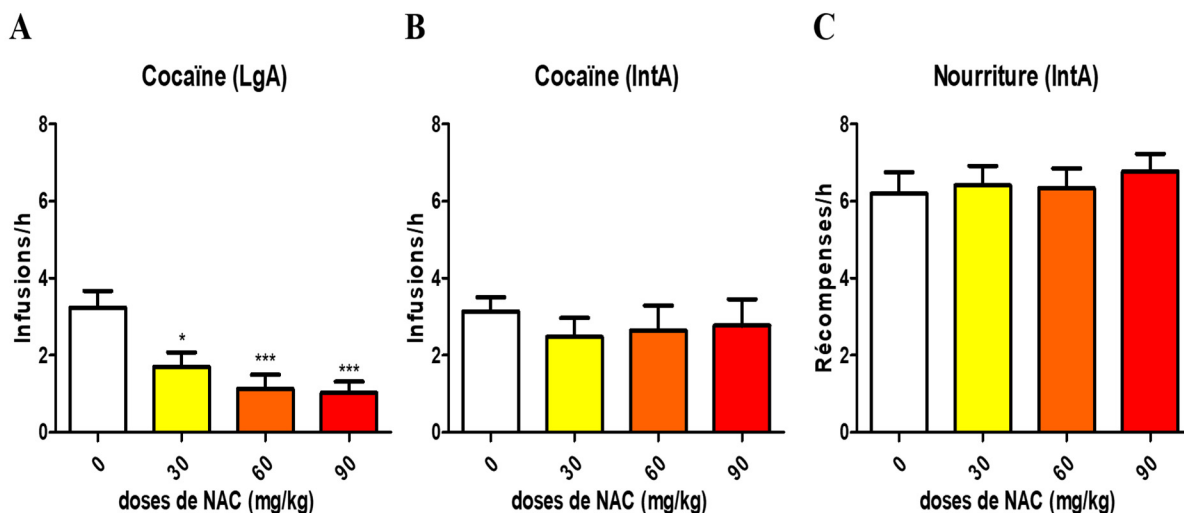


Figure 27. Effet d'un traitement à la NAC sur la consommation par heure de cocaïne A-B) (A : n=12; B : n=14), et de nourriture C) (n=17).

Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

* et *** indique une différence significative par rapport à la solution véhicule (NAC 0 mg/kg), $P < 0,05$ et $P < 0.001$.

L'analyse des appuis sur le levier inactif démontre que la NAC diminue de façon significative le nombre d'appuis uniquement chez les rats du groupe IntA s'auto-administrant de la cocaïne [ANOVA à un facteur : $F_{3,39} = 6.030$, $p < 0.01$] (**Figure 28B**). La NAC n'a pas d'effets significatifs sur les appuis du levier inactif ni chez les rats exposés au LgA s'auto-administrant de la cocaïne [ANOVA à un facteur : $F_{3,33} = 2.042$, $p > 0.05$], ni chez les rats s'auto-administrant de la nourriture [ANOVA à un facteur : $F_{3,48} = 1.379$, $p > 0.05$] (**Figure 28A et C**).

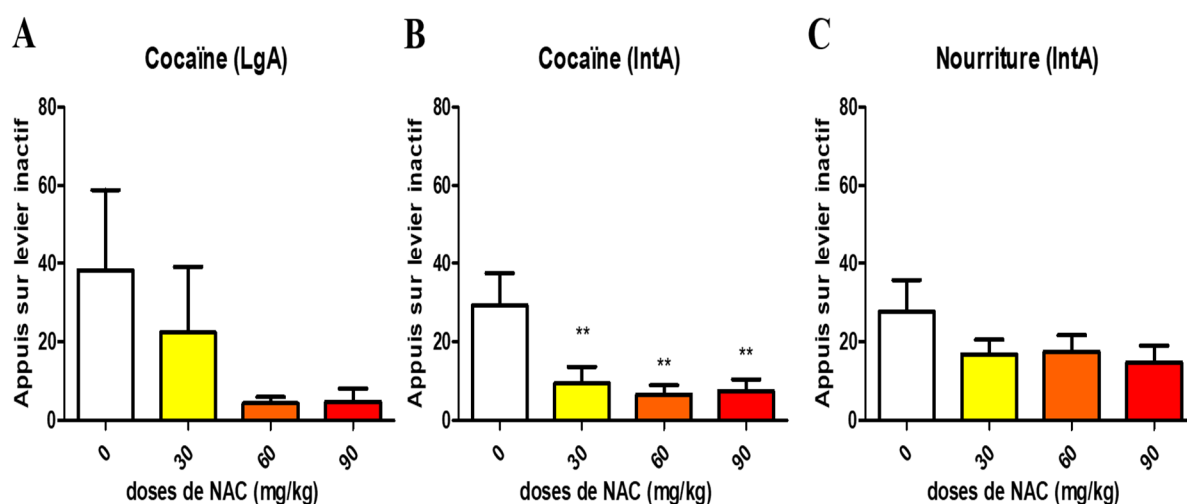


Figure 28. Effet d'un traitement à la NAC sur les appuis du levier inactif chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne A-B) (A : n=12; B : n=14), et de la nourriture C) (n=17).

Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

** indique une différence significative par rapport à la solution véhicule (NAC 0 mg/kg), $P < 0,01$.

En outre, l'activité locomotrice des animaux a été mesurée durant les sessions d'auto-administration sous ratio progressif. Du fait que sous ratio progressif, la durée des sessions varie pour chaque animal, la locomotion totale des rats a été comptabilisée, puis normalisée à une heure. Chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne, l'activité locomotrice est diminuée de façon significative par la NAC aux doses de 60 et 90 mg/kg chez les rats LgA [ANOVA à un facteur : $F_{3,33} = 5.332$, $p < 0.01$], et de 30 et 60 mg/kg chez les rats IntA [ANOVA à un facteur : $F_{3,39} = 4.026$, $p < 0.05$] (**Figure 29AB**). Cependant, la NAC ne modifie pas l'activité locomotrice chez les rats s'auto-administrant de la nourriture [ANOVA à un facteur : $F_{3,48} = 0.9736$, $p > 0.05$] (**Figure 29C**).

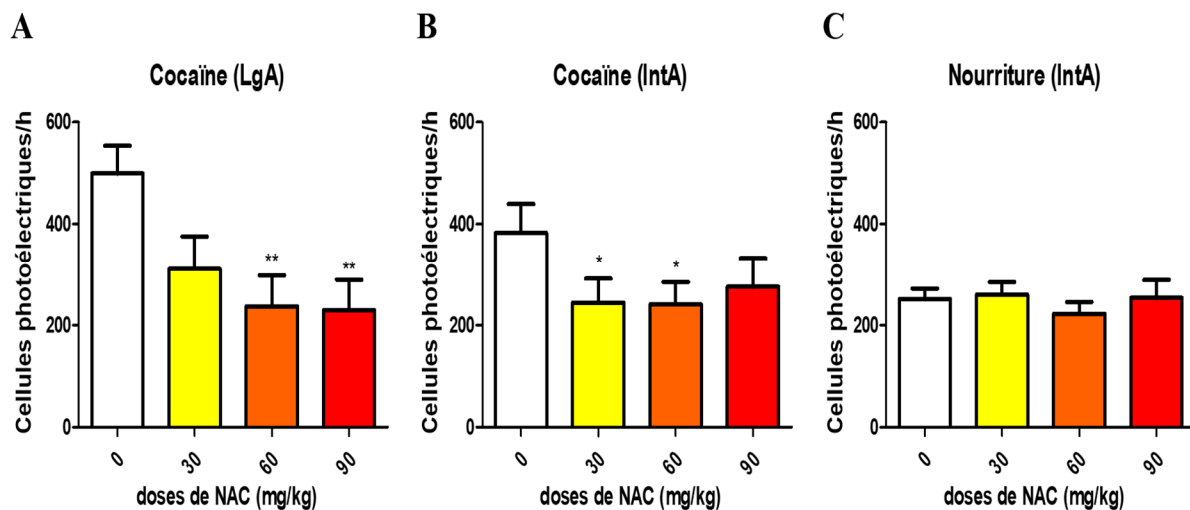


Figure 29. Effet d'un traitement à la NAC sur l'activité locomotrice des rats s'auto-administrant de la cocaïne A-B) (A : n=12; B : n=14), et de la nourriture C) (n=17).

Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

* et ** indique une différence significative par rapport à la solution véhicule (NAC 0 mg/kg), $P < 0,05$ et $P < 0,01$.

De plus, afin d'évaluer si la NAC provoquait une incapacité motrice en présence de cocaïne, nous avons comparé directement l'activité locomotrice des différents groupes de rat (**Figure 30**). L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose de NAC*Cohorte) a révélé un effet de la dose de NAC ($F_{3,120} = 10.49$, $p < 0.001$), une interaction dose-cohorte ($F_{6,120} = 3.38$, $p < 0.01$), mais pas d'effet de cohorte ($F_{2,120} = 1.13$, $p > 0.05$). Le post hoc précise que seules les cohortes Cocaïne (LgA) et Nourriture (IntA) diffèrent, et ce, uniquement pour le solvant. Ce résultat nous permet de conclure que la diminution de l'activité locomotrice n'est pas due à une incapacité motrice produite par une interaction entre la NAC et la cocaïne.

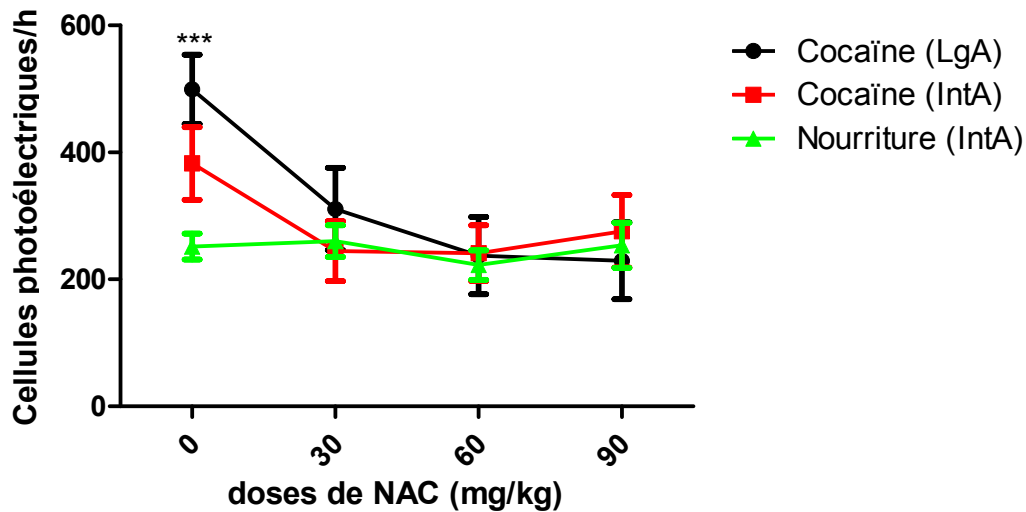


Figure 30. Un traitement aigu à la N-acétylcystéine n'altère pas l'activité locomotrice basale des rats

Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

*** indique une différence significative par rapport à la cohorte Nourriture (IntA), $P < 0,001$.

Nous avons aussi comparé la durée des sessions d'auto-administration sous ratio progressif des différentes cohortes de rats, afin de s'assurer que l'absence d'effets de la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la nourriture est indépendante de la durée de la session. Aucune différence significative n'a été révélée entre les différentes cohortes de rat, concernant la durée des sessions. L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (doses de NAC*Cohorte) indique un effet de la dose de NAC ($F_{3,120} = 5.02$, $p < 0.05$), mais pas d'effet de cohorte ($F_{2,120} = 1.60$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-cohorte ($F_{6,120} = 1.51$, $p > 0.05$) (**Figure 31**).

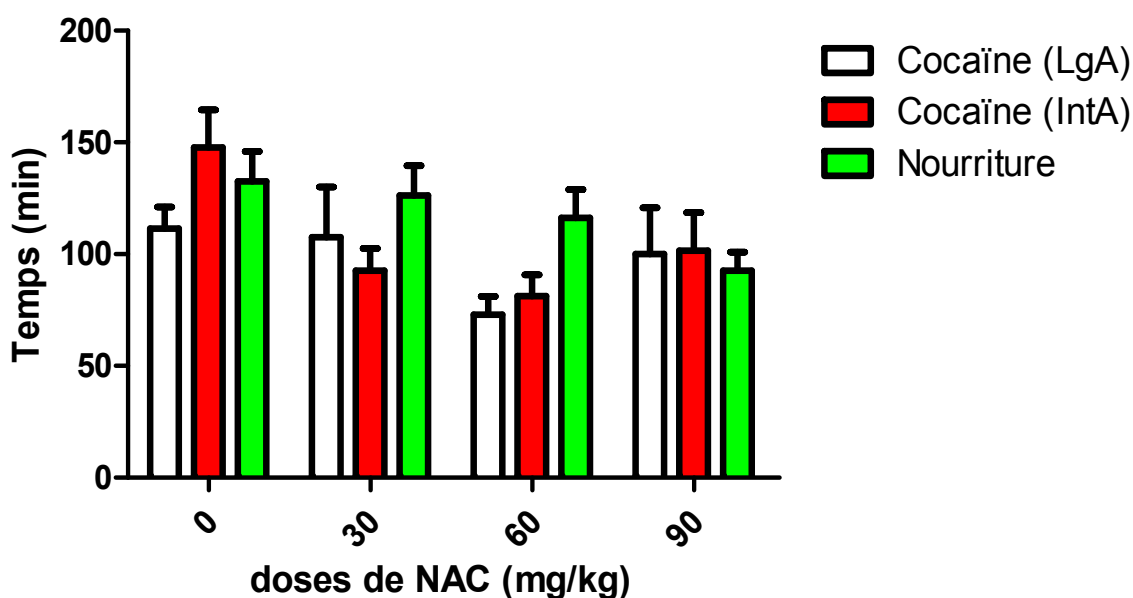


Figure 31. Durée des sessions d'auto-administration sous ratio progressif
 Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

L'ensemble de ces résultats indique qu'un traitement aigu à la NAC diminue la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne à des doses n'affectant pas la motivation pour de la nourriture, et cela, sans entraîner de perturbations motrices saillantes. Par ailleurs, il est intéressant de noter que les rats ayant été soumis au protocole IntA sont sensibles à une plus petite dose de NAC que les rats soumis au LgA.

2. Expérience 2 : Un traitement chronique à la N-acétylcystéine durant une période de sevrage n'altère pas la motivation ultérieure des rats à s'auto-administrer de la cocaïne, mais diminue le taux de consommation de la drogue

Durant la phase de maintien de l'auto-administration, les différents groupes de rats ont été exposés de façon similaire à la cocaïne avant le début des traitements à la NAC ou à la solution saline (**Figure 32**). L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*groupes) indique un effet des jours ($F_{9,288} = 5.27$, $p < 0.001$), mais pas d'effet de groupes ($F_{3,288} = 0.36$, $p > 0.05$), ni d'interaction jours-groupes ($F_{27,288} = 0.57$, $p > 0.05$).

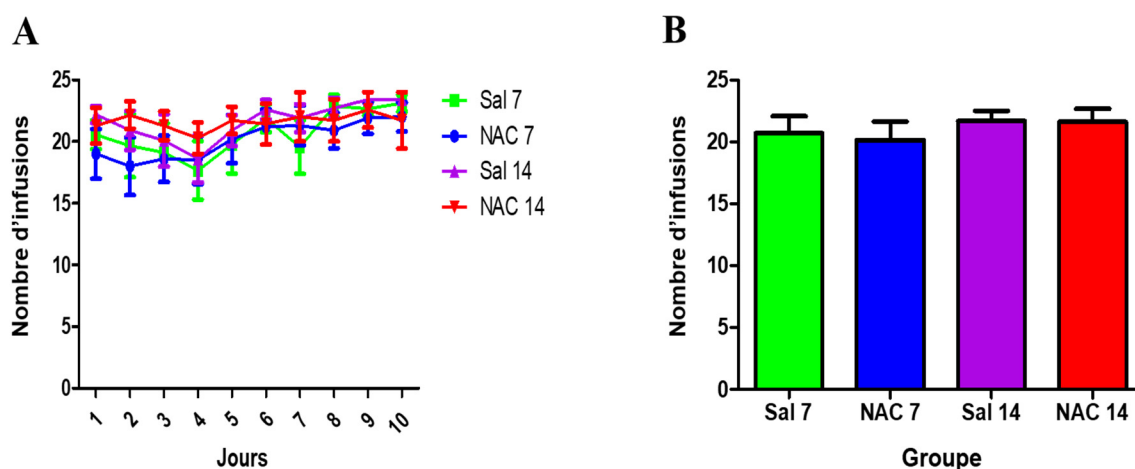


Figure 32. Les différents groupes de rats ont consommé une quantité de cocaïne similaire durant l'IntA

La consommation de cocaïne est exprimée en fonction des jours (A), et des groupes (B). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

Faisant suite à la période de 10 jours d'auto-administration sous le protocole IntA, les rats ont reçu des injections (i.p) quotidiennes de solution saline ou de NAC (60 mg/kg) pendant des périodes de sevrage de 7 ou 14 jours. La motivation a par la suite été mesurée pour des doses de cocaïne de 0.063, 0.125 et 0.25 mg/kg.

Les résultats de cette étude démontrent qu'un traitement à la NAC administré durant des périodes de sevrage de 7 ou de 14 jours n'a pas d'effet significatif sur la motivation future à s'auto-administrer de la cocaïne telle que mesurée au moyen du protocole à ratio progressif (**Figure 33**). En effet, une analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*traitement) pour les groupes 7 jours a mis en évidence un effet dose ($F_{2,34} = 5.11$, $p < 0.05$), mais pas d'effet du traitement à la NAC ($F_{1,34} = 0.75$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-traitement ($F_{2,34} = 0.13$, $p > 0.05$) (**Figure 33A**). Il en est de même pour les groupes 14 jours avec un effet dose ($F_{2,30} = 11.04$, $p < 0.05$), mais aucun effet traitement ($F_{1,30} = 0.90$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-traitement ($F_{2,30} = 0.25$, $p > 0.05$) (**Figure 33B**).

Par ailleurs, augmenter la durée d'une période de sevrage de 7 à 14 jours n'affecte pas la motivation future à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat. Une analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*sevrage) a mis en évidence un effet dose ($F_{2,34} = 7.67$, $p < 0.05$), mais pas d'effet de la durée du sevrage ($F_{1,34} = 0.50$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-sevrage ($F_{2,34} = 0.85$, $p > 0.05$) (**Figure 33C**).

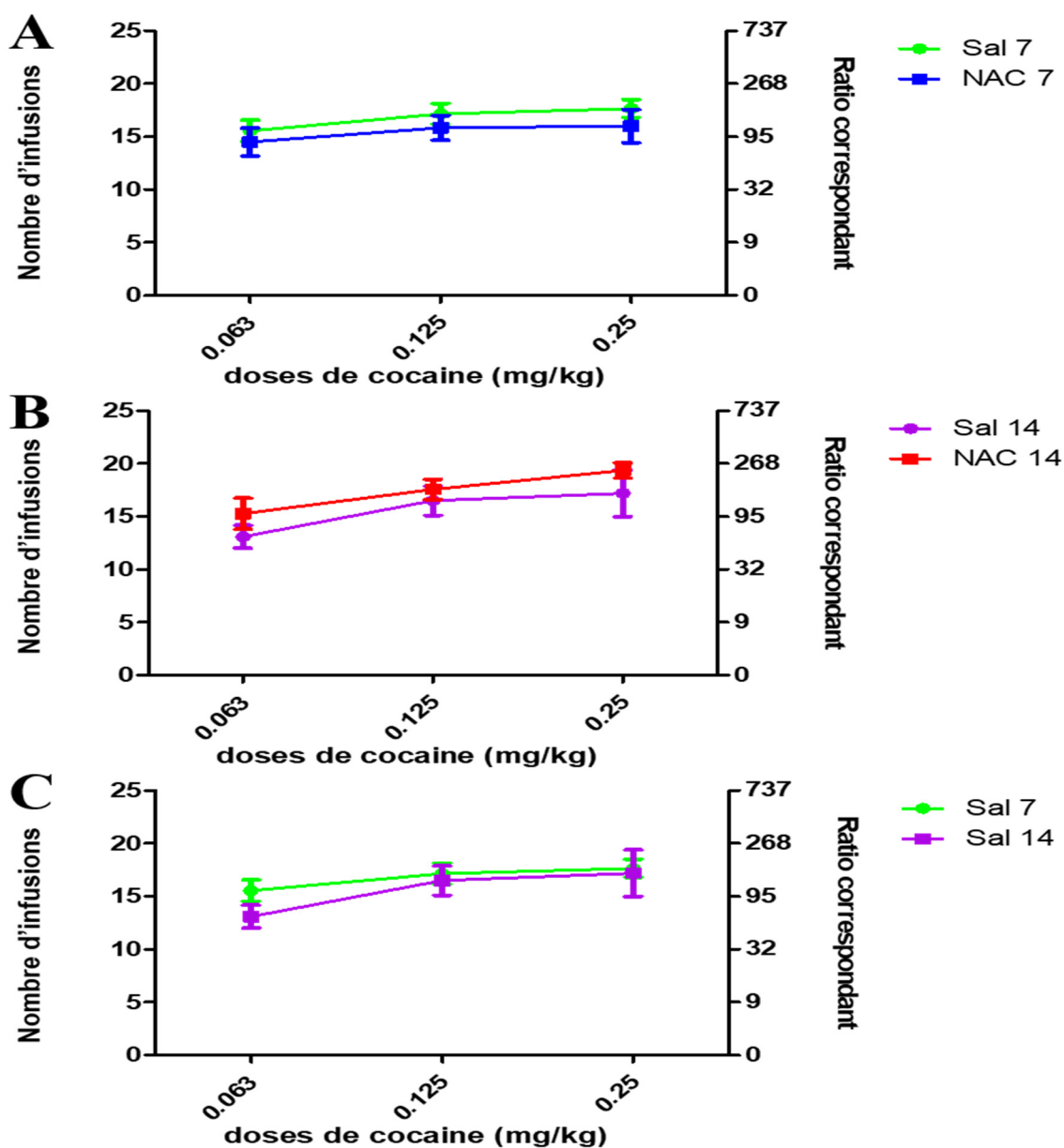


Figure 33. Un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage n'affecte pas la motivation pour la cocaïne.

Effet d'un traitement de 7 jours A) et 14 jours B) à la NAC sur la motivation pour la cocaïne. C) Effet d'une période de sevrage de 7 ou 14 jours sur la motivation pour la cocaïne chez les groupes Salines. Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

L'analyse des taux de consommation durant les sessions de ratio progressif révèle cependant que chez les animaux ayant été soumis à un traitement à la NAC durant 7 jours de sevrage, la consommation de cocaïne par heure était moins importante que chez les rats ayant reçu de la solution saline (**Figure 34A**). L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*traitement) a en effet mis en évidence un effet du traitement ($F_{1,32} = 4.52$, $p < 0.05$), mais pas d'effet dose ($F_{2,32} = 1.92$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-traitement ($F_{2,34} = 1.27$, $p > 0.05$). Aucune différence significative n'a été révélée entre les groupes ayant reçu de la NAC ou du solvant pendant 14 jours. L'analyse n'a révélé ni d'effet dose ($F_{2,30} = 0.98$, $p > 0.05$), ni d'effet du traitement à la NAC ($F_{1,30} = 0.94$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-traitement ($F_{2,30} = 1.41$, $p > 0.05$). La **Figure 34B** illustre cependant que pour la dose de 0.125 mg/kg de cocaïne, les rats ayant reçu la NAC ont un taux de consommation significativement plus bas que les rats ayant reçu la solution saline.

De plus, l'augmentation de la période de sevrage de 7 à 14 jours chez les groupes Salines n'a pas modifié la quantité de cocaïne consommée par heure. L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*sevrage) n'a mis en évidence aucun effet du sevrage ($F_{1,32} = 0.11$, $p > 0.05$), ni d'effet de la dose ($F_{2,32} = 2.08$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-sevrage ($F_{2,32} = 0.18$, $p > 0.05$) (**Figure 34C**).

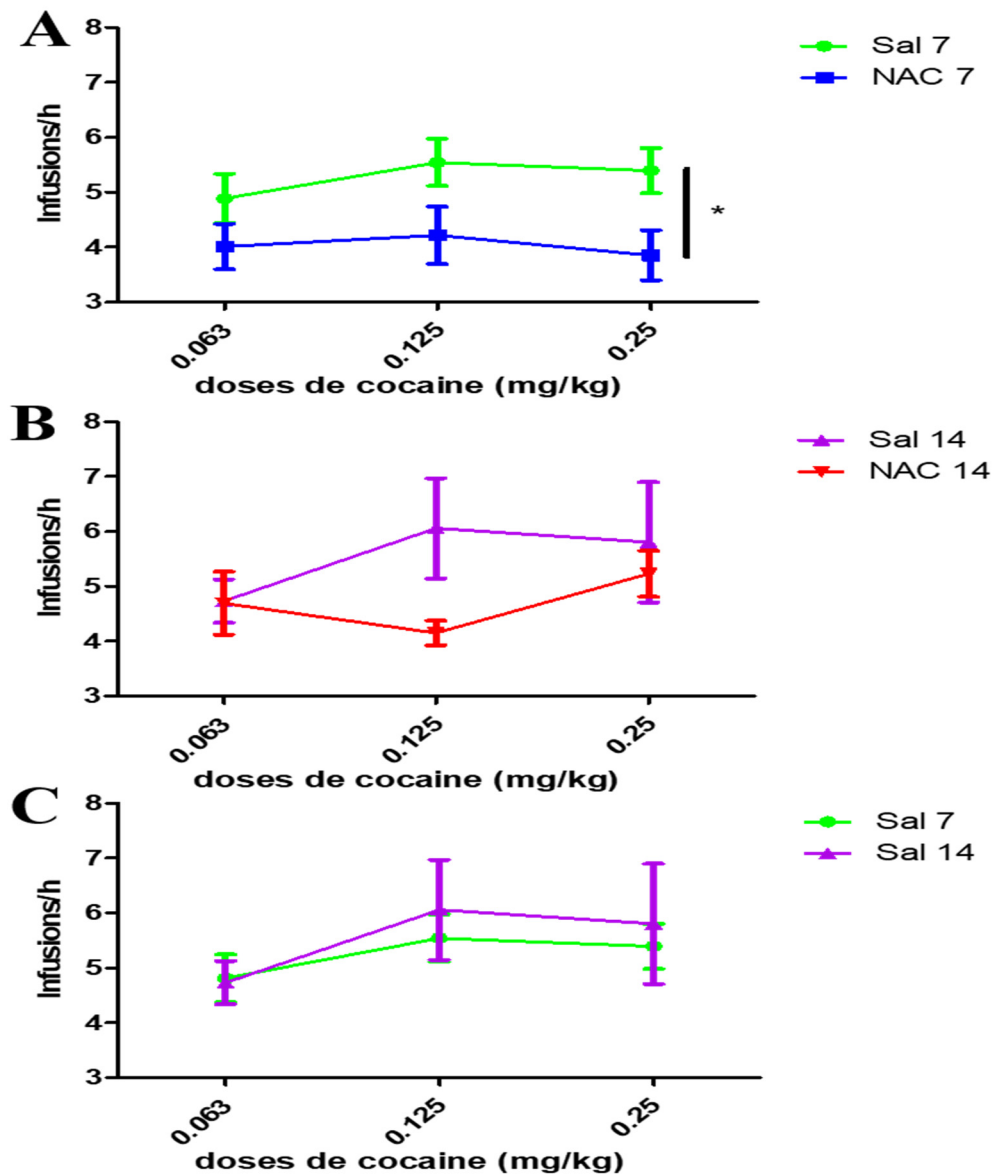


Figure 34. Un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage diminue le taux de cocaïne consommé par heure.

Effet d'un traitement de 7 jours A) et 14 jours B) à la NAC sur la consommation de cocaïne par heure. C) Effet d'une période de sevrage de 7 ou 14 jours sur la consommation de cocaïne par heure chez les groupes Salines.

Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM. * indique une différence significative par rapport à la solution véhicule (NAC 0mg/kg), $P < 0,05$.

3. Expérience 3 : La NAC injectée de façon chronique durant la phase de maintien de l'auto-administration diminue la consommation de cocaïne, et la motivation ultérieure pour cette drogue

3.1. Effet d'un traitement chronique de NAC sur la consommation de cocaïne

Une heure avant chaque session sous le protocole à accès intermittent, les rats ont été injectés avec des doses de 0, 30, 60, 90 mg/kg (i.p) de NAC. L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*traitement) confirme un effet du traitement à la NAC ($F_{3,387}=8.57$, $p<0.0001$), un effet jours ($F_{9,387}=18.63$, $p<0.0001$), et une interaction jours-traitement ($F_{27,387}=2.21$, $p<0.01$). Le test post hoc montre que les doses de 30 et 60 mg/kg de NAC diminuent de façon significative la consommation de cocaïne du 4^{ème} au 10^{ème} jour d'auto-administration par rapport à la solution saline. La dose de 90 mg/kg de NAC n'a eu pas d'effet sur la consommation de cocaïne (**Figure 35**).

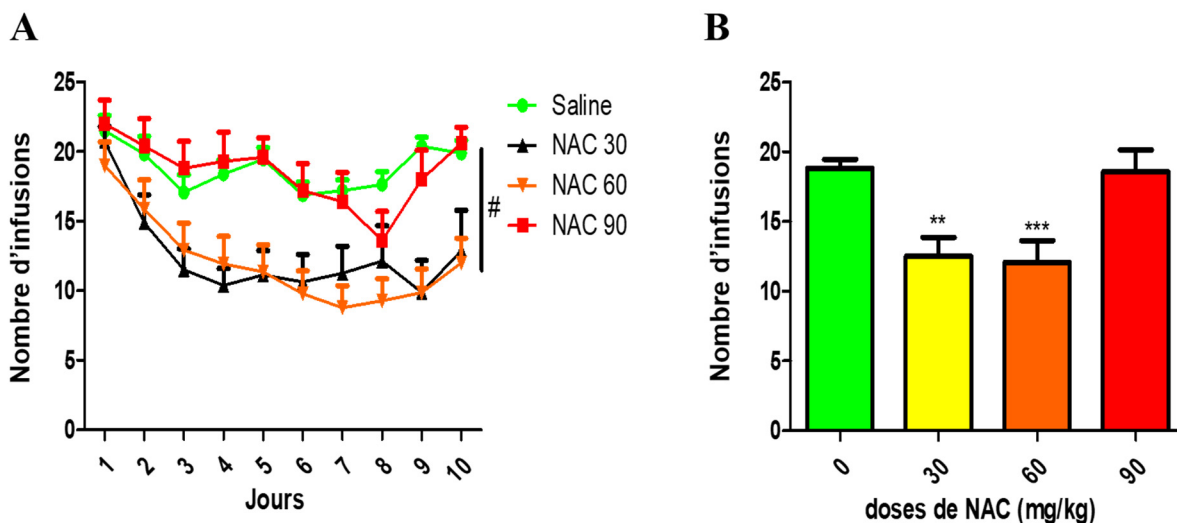


Figure 35. Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration réduit la consommation de cocaïne

La consommation de cocaïne est exprimée en fonction des jours (A), et de la dose de NAC reçue (B). Les rats ont reçu des injections de saline (n=16), de 30 (n=8), 60 (n=14) ou 90mg/kg de NAC (n=10), 1 heure avant chacune des 10 session d'IntA. Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

A : # indique une différence significative du groupe Saline par rapport aux NAC 30 et 60, $P < 0,001$.

B : ** et *** indique une différence significative par rapport au groupe Saline, $P < 0,01$ et $P < 0,001$.

La NAC injectée durant l'IntA diminue également l'activité locomotrice (**Figure 36**). En effet, l'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*traitement) indique un effet du traitement à la NAC ($F_{3,387} = 5.28$, $p < 0.01$), un effet jours ($F_{9,387} = 8.17$, $p < 0.0001$), et une interaction jours-traitement ($F_{27,387} = 2.50$, $p < 0.0001$). L'analyse post hoc précise que la NAC diminue l'activité locomotrice de façon significative du 5^{ème} au 10^{ème} jour, aux doses de 30 et 60 mg/kg (**Figure 36B**). Considérant que le groupe Saline et le groupe NAC 90 ont consommé la même quantité de cocaïne sur les six derniers jours, il intéressant de noter qu'une analyse effectuée sur ces six jours démontre que la dose de 90 mg/kg de NAC diminue l'activité locomotrice de façon significative par rapport à la solution saline ($p < 0.05$). En outre, une

analyse ANOVA à un facteur, effectuée chez le groupe ayant reçu de la solution saline, révèle que la cocaïne induit une sensibilisation psychomotrice ($F_{9,135} = 17.21$, $p < 0.001$). L'analyse post-hoc indique que la cocaïne augmente significativement la locomotion au jour 9. À contrario, une ANOVA à un facteur, effectuée chez les rats ayant été prétraités avec la dose de 90 mg/kg de NAC, montre qu'ils développent une tolérance transitoire aux effets psychomoteurs induits par la cocaïne [ANOVA à un facteur : $F_{9,81} = 2.99$, $p < 0.01$]. L'analyse post-hoc précise que la dose de 90 mg/kg de NAC diminue significativement la locomotion au jour 6 et 8.

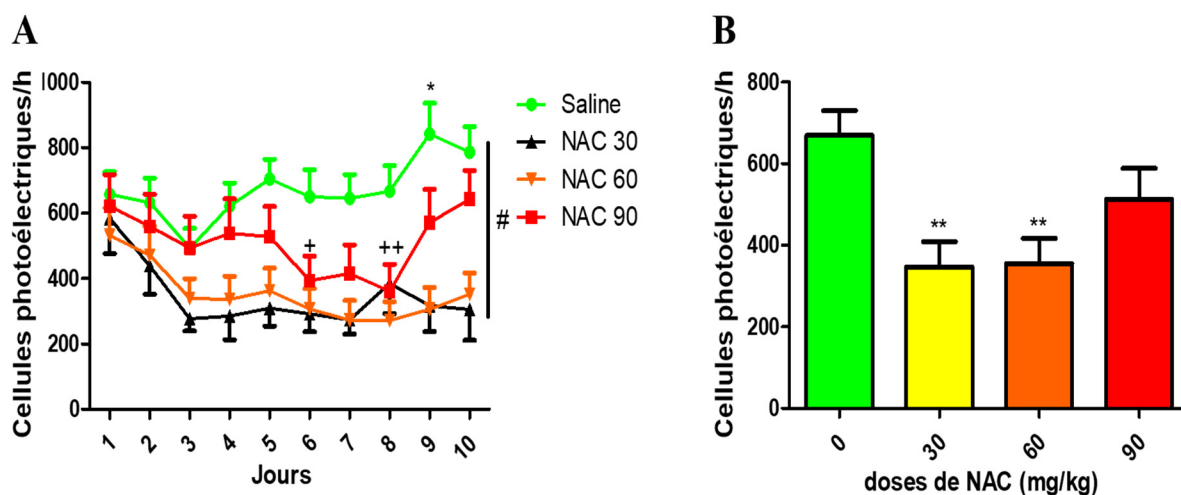


Figure 36. Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration diminue l'activité locomotrice induite par la cocaïne

L'activité locomotrice est exprimée en fonction des jours (A), et de la dose de NAC reçue (B). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

A : # indique une différence significative du groupe Saline par rapport aux NAC 30 et 60, $P < 0,001$. * indique une différence significative par rapport au jour 1 du groupe Saline, $P < 0.05$. + et ++ indique une différence significative par rapport au jour 1 du groupe NAC 90, $P < 0.05$ et $P < 0.01$.

B : ** indique une différence significative par rapport au groupe Saline, $P < 0,01$.

De plus, une analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*traitement), effectuée sur les appuis du levier inactif, n'a révélé aucun effet du traitement ($F_{3,387} = 0.94$, $p > 0.05$), aucun

effet jours ($F_{9,387} = 1.30$, $p > 0.05$), ni aucune interaction jours-traitement ($F_{27,387} = 0.86$, $p > 0.05$) (**Figure 37**). Ce résultat suggère que la diminution de l'activité locomotrice n'est pas due à l'incapacité des animaux à produire une réponse opérante.

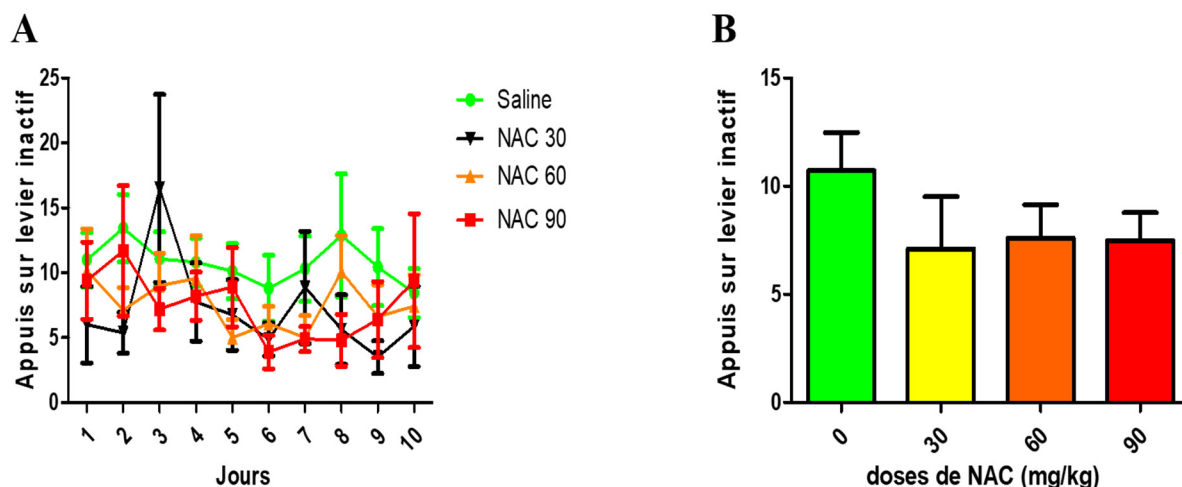


Figure 37. Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration n'affecte pas les appuis sur le levier inactif. Les appuis sur le levier inactif sont exprimés en fonction des jours (A), et de la dose de NAC reçue (B). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

3.2. Effet d'un traitement chronique de NAC durant la phase de maintien de l'auto-administration sur la motivation ultérieure à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat

Après une période de sevrage de 4 jours, la motivation des animaux a été mesurée pour trois doses de cocaïne (0.063, 0.125 et 0.25 mg/kg). Les résultats obtenus indiquent que la NAC injectée durant l'auto-administration réduit la motivation ultérieure pour la cocaïne. En effet,

l'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*traitement) confirme qu'il y a un effet du traitement ($F_{3,88} = 5.59$, $p < 0.01$), un effet de la dose ($F_{2,88} = 12.68$, $p < 0.001$), mais pas d'interaction dose-traitement ($F_{6,88} = 1.27$, $p > 0.05$). Le test post hoc indique que la dose de 30 mg/kg de NAC diminue la motivation pour les concentrations de 0.125 et 0.25 mg/kg de cocaïne ($p < 0.01$), alors que la dose de 60 mg/kg de NAC diminue la motivation pour toutes les concentrations de cocaïne ($p < 0.05$ pour 0.063 mg/kg de cocaïne, $p < 0.01$ pour 0.125 et 0.25 mg/kg de cocaïne) par rapport aux rats ayant reçu la solution véhicule. En revanche la dose de 90 mg/kg de NAC n'affecte pas la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne par rapport à la solution véhicule ($p > 0.05$) (**Figure 38A**).

Les différentes doses de NAC n'ont cependant pas altéré la quantité de cocaïne consommée par heure au cours des sessions. L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*traitement) n'a révélé d'effet ni de la dose de cocaïne ($F_{2,88} = 0.11$, $p > 0.05$), ni du traitement ($F_{3,88} = 0.89$, $p > 0.05$) ni d'interaction dose-traitement ($F_{6,88} = 0.62$, $p > 0.05$) (**Figure 38B**).

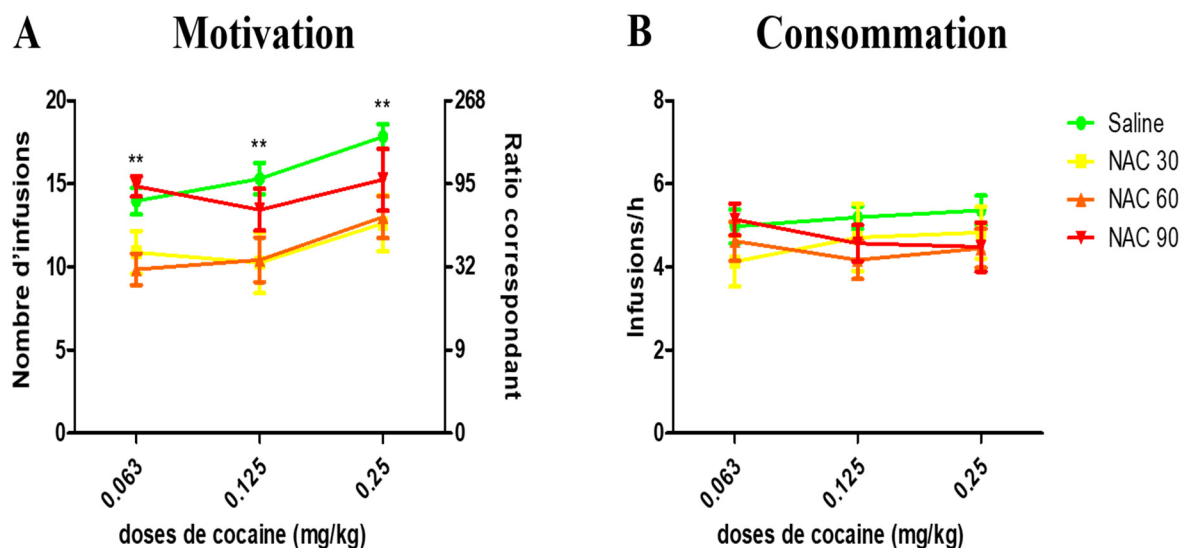


Figure 38. Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration réduit la motivation A) sans affecter le taux de consommation de cocaïne B).

1 heure avant chacune des 10 sessions d'IntA, les rats ont reçu des injections de solution saline (n=16), de 30 (n=8), 60 (n=14) ou 90mg/kg de NAC (n=10). La motivation pour la cocaïne a ensuite été mesurée après une première période de sevrage de 4 jours. Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM. **indique une différence significative du groupe Saline par rapport aux NAC 30 et 60, $P < 0,01$.

3.3. Effet à long terme d'un traitement chronique de NAC durant la phase de maintien de sur la motivation ultérieure à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat

Afin de vérifier si l'administration chronique de NAC durant l'auto-administration peut diminuer de façon durable la motivation pour la cocaïne, celle-ci a été mesurée une seconde fois pour les trois doses de cocaïne (0.063, 0.25, et 0.25 mg/kg), 15 jours après la fin du premier test, soit 31 jours après l'arrêt du traitement. Comme précédemment, l'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*traitement) dévoile un effet du traitement ($F_{2,32} = 3.77$, $p < 0.05$), un effet de la dose ($F_{2,32} = 6.43$, $p < 0.05$), mais pas d'interaction dose-traitement ($F_{4,32} = 2.04$, $p > 0.05$). L'analyse post hoc révèle cependant que la NAC diminue la motivation à long terme uniquement chez le groupe de rats ayant été traités avec la dose de 60 mg/kg de NAC pour les concentrations de 0.063 et 0.125 mg/kg de cocaïne ($p < 0.05$) par rapport au groupe de rats ayant été traités avec la solution saline (**Figure 39A**). Il est à noter que les rats traités à la dose de 90 mg/kg de NAC n'ayant pas démontré de différences significatives avec le groupe Saline, ni sur la consommation, ni sur la motivation pour la cocaïne, n'ont pas été testés une seconde fois pour la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne.

En outre, le groupe de rats ayant été traités avec la dose de 60 mg/kg de NAC démontre un taux de consommation de cocaïne par heure inférieur au groupe ayant reçu la saline. L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (dose*traitement) indique un effet du traitement ($F_{2,32} = 6.40$, $p < 0.05$), mais pas d'effet dose ($F_{2,32} = 0.67$, $p > 0.05$), ni d'interaction dose-traitement ($F_{4,32} = 0.37$, $p > 0.05$) (**Figure 39B**).

+ 15 jours

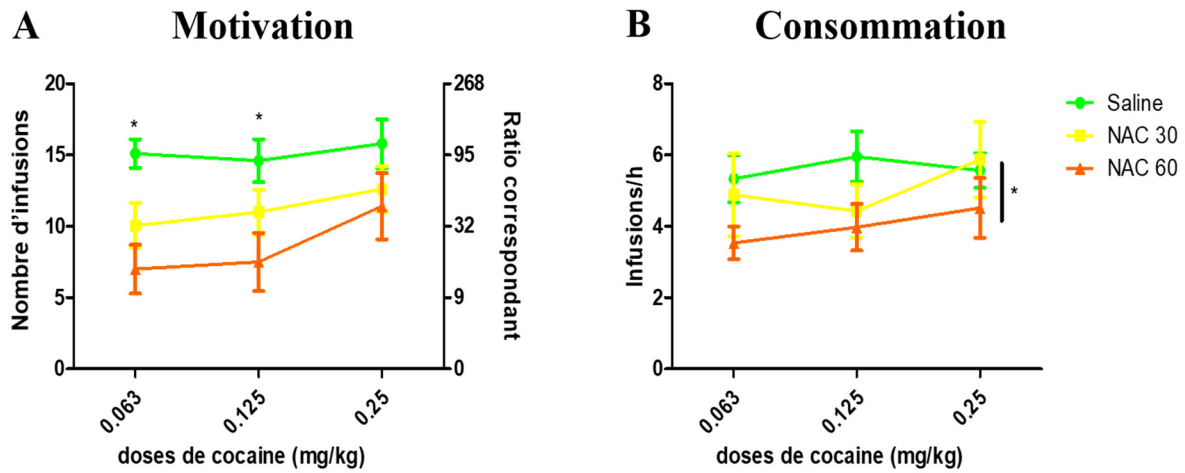


Figure 39. Un traitement chronique à la NAC durant les sessions d'auto-administration réduit la motivation A) et le taux de consommation de cocaïne B) à long terme.

La motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne a été évaluée une seconde fois 15 jours après la fin des premiers tests, soit 31 jours après l'arrêt du traitement. Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

*indique une différence significative du groupe Saline par rapport aux NAC 60, $P < 0,05$.

Nous discuterons de l'ensemble des résultats obtenus durant cette étude dans la partie

Discussion générale de cette thèse.

Chapitre III : ÉTUDE 2

Effet d'une administration aiguë de
NAC sur l'expression de la
sensibilisation psychomotrice induite
par de la cocaïne

Introduction

Tel que nous l'avons indiqué dans la **section 1.4.1 de l'introduction générale**, la sensibilisation psychomotrice est un modèle animal souvent utilisé pour étudier l'impact d'une exposition répétée une drogue sur le circuit de la récompense (Kalivas and Stewart, 1991; Vanderschuren and Kalivas, 2000). Une étude a montré qu'injecter de la NAC de façon chronique bloque le développement de la sensibilisation psychomotrice induite par de la cocaïne (Madayag et al., 2007). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a cherché à savoir si la NAC était capable de diminuer l'expression de la sensibilisation psychomotrice chez des animaux ayant préalablement été sensibilisés à la cocaïne.

Selon la théorie de la motivation incitative énoncée par les Drs Robinson et Berridge, les neuroadaptations sous-tendant la sensibilisation psychomotrice induite par une drogue sont les mêmes que celles qui régissent la motivation pour celle-ci. En outre, dans l'étude précédente nous avons montré qu'une administration aiguë de NAC diminuait l'expression de la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne (**étude 1-expérience 1**). En se basant sur la théorie de la motivation incitative, nous avons émis l'hypothèse qu'une injection aiguë de NAC diminuerait l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par la cocaïne

Matériels et Méthodes

1. Animaux

32 rats mâles de souche Wistar (Laboratoires Charles River, St-Constant, QC), ayant un poids moyen compris entre 200 et 225 g le jour de leur arrivée, ont été utilisés. Les animaux ont été hébergés individuellement au sein d'une animalerie thermo-régulée (22°C et 40% d'humidité), possédant un cycle de lumière/obscurité de 12h/12h (la lumière s'allumant à 6h00 et s'éteignant à 18h00). Tous les animaux ont disposé d'eau et de nourriture standard à volonté. Ils ont fait l'objet d'une période d'adaptation de sept jours à l'animalerie, avant le début des tests. Les procédures expérimentales ont été exécutées selon les principes énoncés par le Conseil canadien de protection des animaux. Le comité d'éthique sur l'expérimentation animale de l'Université de Montréal a approuvé toutes les expériences mises en œuvre.

2. Drogues et traitement

La cocaïne hydrochloride (Medisca Pharmaceutique, Ville Saint-Laurent, QC) a été dissoute dans une solution saline (NaCl 0,9 %) à des concentrations de 20mg/ml et 15mg/ml, et administrée par voie intrapéritonéale (i.p) à raison de 1ml/kg.

La N-acétylcystéine (Sigma) a été dissoute dans une solution saline (NaCl 0,9 %) à une concentration de 60 mg/ml et administrée par voie intrapéritonéale (i.p) à raison de 1ml/kg. Le pH a préalablement été ajusté à 7 avec une solution de NaOH à 10M.

3. Équipement de locomotion

Les cages de locomotion sont constituées de quatre parois en plexiglas (43 x 43 x 33cm), et d'un plancher grillagé. Elles possèdent chacune deux groupes de 15 cellules photoélectriques infrarouges disposées à 1.5 cm du sol de la cage, permettant la détection des mouvements horizontaux, et de deux autres groupes de 15 cellules photoélectriques disposées à 14.5 cm du sol permettant la détection des mouvements verticaux de l'animal. Les cages de locomotion sont toutes placées dans des boîtes permettant d'atténuer le son et la lumière. Elles sont également équipées d'un ventilateur permettant le renouvellement de l'air. Les cages de locomotion sont contrôlées par le logiciel Opto-Varimex Auto Track System (Columbus Instruments, Columbus, Ohio, USA). Une boîte virtuelle de 9.6 x 9.6 cm (3x 3 cellules photoélectriques) est formée par le logiciel autour de l'animal. Le temps que passe le rat à faire des mouvements au sein de cette boîte est considéré comme de l'activité non-ambulatoire (ou stéréotypique). L'activité locomotrice ambulatoire a été mesurée comme étant la distance totale parcourue par l'animal à l'extérieur de la boîte virtuelle. L'activité verticale correspond au nombre d'interruptions des photocellules survenant lorsque l'animal se dresse sur ses pattes arrières.

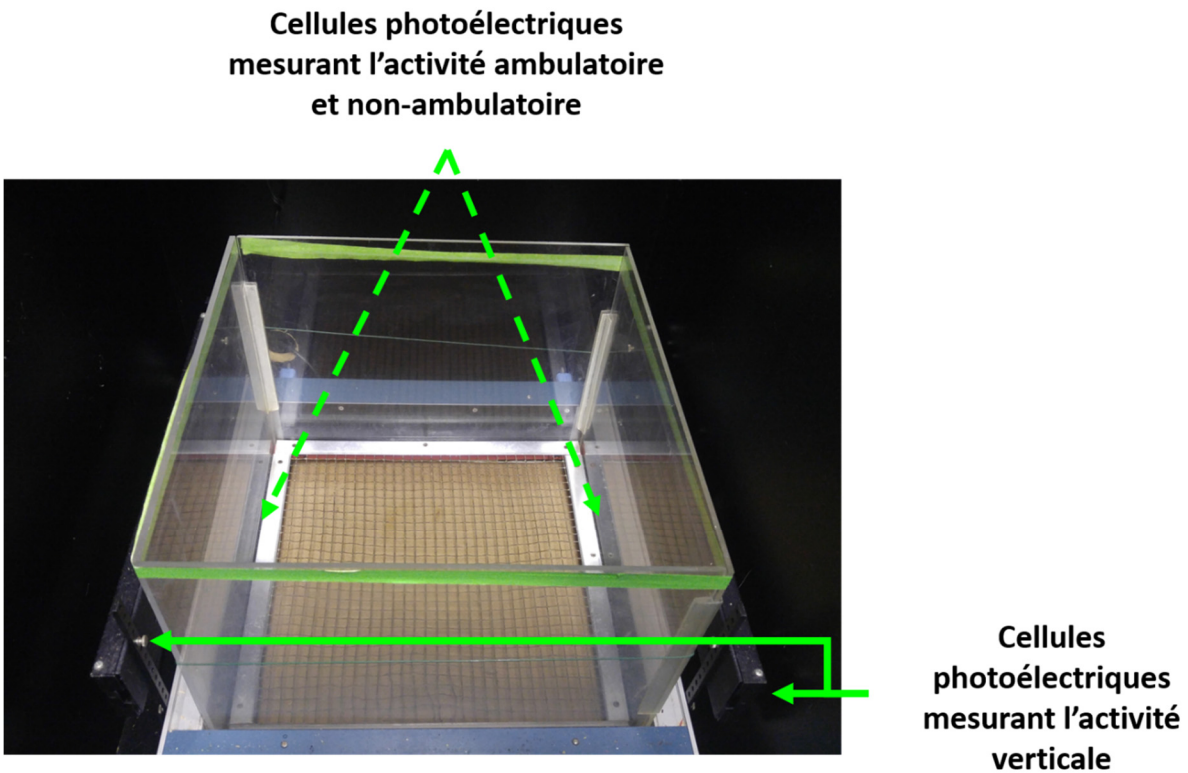


Figure 40. Cage de locomotion

4. Procédure expérimentale

4.1. Habituation

Une semaine après leur arrivée, les rats ont été habitués aux cages de locomotion durant trois jours. Le premier jour, les rats ont été placés dans l'enceinte de test pendant 45 minutes. Le jour suivant, les animaux ont tous reçu une injection intrapéritonéale de solution saline, juste avant d'être placés dans les cages de locomotion pour une heure. Le troisième jour les animaux ont été placés dans les cages durant une heure (sans injection).

4.2. Induction de la sensibilisation

Les rats ont ensuite été divisés en deux groupes : un groupe a reçu des injections chroniques de cocaïne à 20 mg/kg pendant cinq jours (à raison d'une injection par jour), tandis que l'autre groupe a reçu du solvant. L'activité locomotrice a été mesurée pendant une heure immédiatement après chaque injection. La dose de cocaïne a été choisie sur les bases de résultats précédents montrant qu'une injection de 20 mg/kg de cocaïne pendant 5 jours induisait une sensibilisation psychomotrice chez le rat (Heidbreder et al., 1995; Heidbreder et al., 1996; Morani et al., 2012).

4.3. Test de sensibilisation

Après une période de sevrage de sept jours, les animaux de chaque groupe ont reçu soit une injection de NAC à 60 mg/kg, soit une injection de solvant, suivie trois heures plus tard d'une injection de cocaïne (15 mg/kg). Les groupes expérimentaux ont été répartis comme suit :

- Solvant-Solvant-Cocaïne (SSC, n= 8)
- Solvant-NAC-Cocaïne (SNC, n= 8)
- Cocaïne-Solvant-Cocaïne (CSC, n= 8)
- Cocaïne-NAC-Cocaïne (CNC, n= 8)

L'activité locomotrice a été mesurée pendant une heure immédiatement après l'injection de cocaïne. **La figure 41** représente la chronologie de la procédure expérimentale.

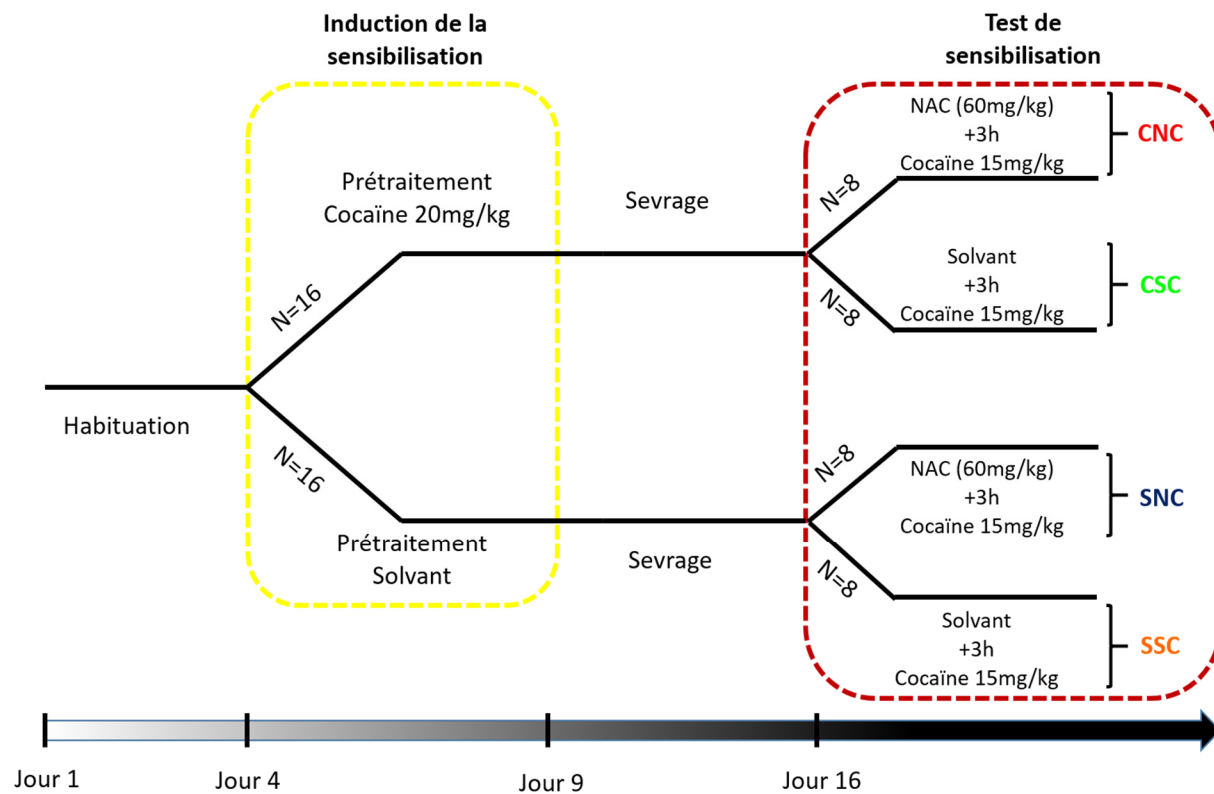


Figure 41. Procédure expérimentale de la mesure de la sensibilisation psychomotrice induite par la cocaïne

5. Analyses statistiques

Les résultats des effets d'une administration chronique de cocaïne, sur l'induction de la sensibilisation psychomotrice ont été analysés avec une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*traitement), les jours étant une variable intra-sujet, et le traitement une variable inter-sujet. Une ANOVA à mesures répétées à un facteur a aussi été réalisée pour analyser l'activité ambulatoire du groupe de rats ayant reçu de la cocaïne. Le test post hoc de Dunnett a été utilisé pour comparer l'activité ambulatoire du jour 1 à celle des autres jours. Les résultats du test de sensibilisation ont été analysés avec une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (temps*traitement), le temps étant ici la variable intra-sujet. Le test post hoc Bonferroni a été utilisé pour comparer les différents groupes de rats. Une analyse de variance ANOVA à un facteur a été effectuée sur les totaux du test de sensibilisation, le facteur étant le traitement reçu. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Le niveau de significativité était établi à 0,05 (GraphPad prism et SPSS).

Résultats

1. Une administration aiguë de NAC atténue

l'expression de la sensibilisation de l'activité psychomotrice

1.1. Induction de la sensibilisation

Durant la phase d'induction de la sensibilisation, les animaux ayant reçu de la cocaïne avaient une activité locomotrice significativement plus élevée que les animaux ayant reçu du solvant. Une analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*traitement) a mis en évidence un effet jours ($F_{3,90} = 4.04$, $p < 0.01$), un effet du traitement ($F_{1,90} = 66.28$, $p < 0.0001$), ainsi qu'une interaction jours-traitement ($F_{3,90} = 4.39$, $p < 0.01$). En outre, une analyse ANOVA à un facteur, effectuée chez le groupe ayant reçu de la cocaïne, démontre que l'activité locomotrice augmente au cours du traitement ($F_{3,45} = 4.205$, $p < 0.05$). L'analyse post-hoc indique que le niveau d'activité locomotrice mesuré aux jours 3, 4 ($p < 0.05$), et 5 ($p < 0.01$) était significativement plus élevé que celui mesuré au jour 1 (**Figure 42A**). L'activité ambulatoire a donc été sensibilisée par la cocaïne.

Les rats traités à la cocaïne présentaient une activité non-ambulatoire plus importante que les rats ayant reçu le solvant (**Figure 42B**). En effet l'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (jours*traitement) montre un effet jours ($F_{3,90} = 2.93$, $p < 0.01$), un effet du traitement ($F_{1,90} = 68.711$, $p < 0.0001$), mais pas d'interaction jours-traitement ($F_{3,90} = 1.31$, $p > 0.05$). L'effet de la cocaïne sur l'activité non-ambulatoire ne se sensibilise pas.

L'activité verticale était aussi plus importante chez les rats ayant reçu de la cocaïne, par rapport au groupe solvant (**Figure 42C**). L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs

(jours*traitement) révèle un effet du traitement ($F_{1,90}= 1.90$, $p< 0.05$), mais pas d'effet jours ($F_{3,90}= 2.229$, $p> 0.05$), ni d'interaction jours-traitement ($F_{3,90}= 0.64$, $p> 0.05$). La cocaïne ne sensibilise donc pas non plus l'activité verticale.

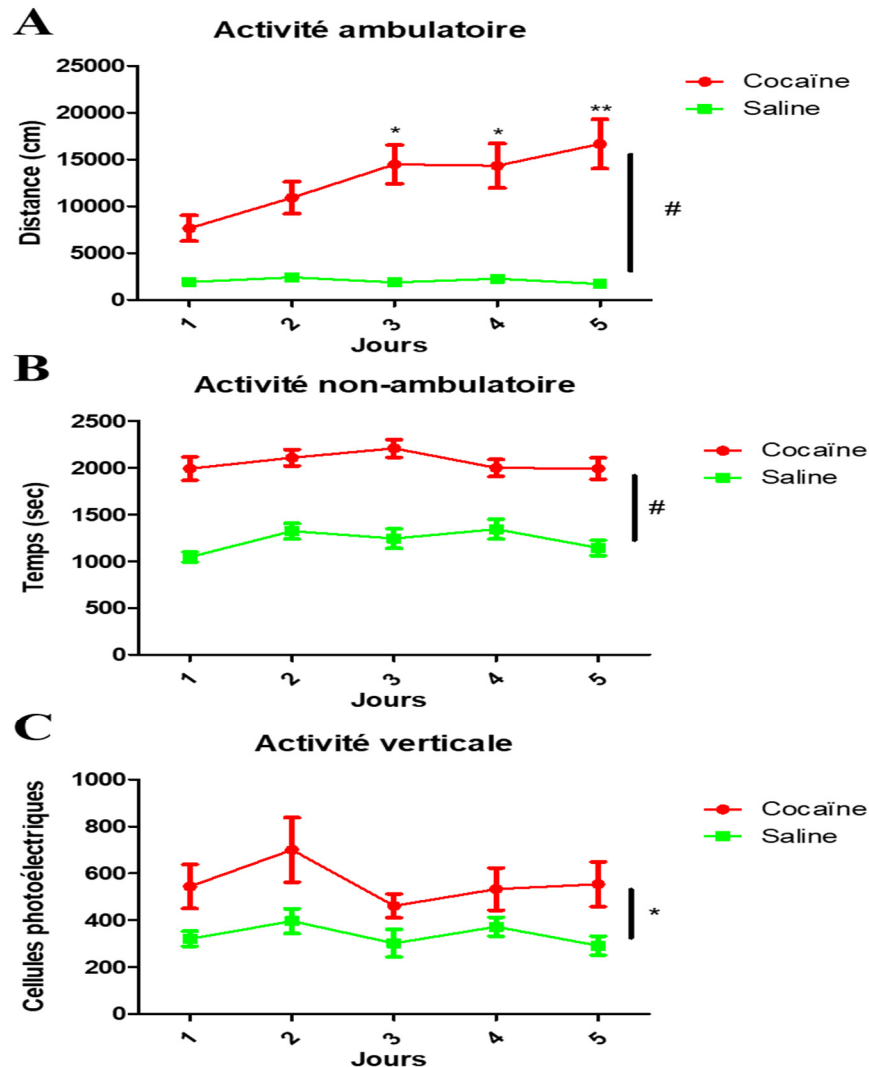


Figure 42. Mesure de l'activité locomotrice durant la phase d'induction de la sensibilisation.

Les rats ont été injectés avec de la cocaïne (n=16), ou de la solution saline (n=16) durant 5 jours. Les graphiques représentent l'activité ambulatoire (A), l'activité non-ambulatoire (B), et l'activité verticale (C). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

A : * et **indique une différence significative par rapport au jour 1, $P< 0,05$ et $P<0.01$ respectivement. # indique une différence significative par rapport au solvant, $P< 0,001$.

B : # indique une différence significative par rapport au solvant, $P< 0,001$.

C : *indique une différence significative par rapport au solvant, $P< 0,05$.

1.2. Test de sensibilisation

Après une période de sevrage de sept jours, les rats ont reçu une injection de NAC (60mg/kg), ou de saline, suivie trois heures plus tard d'une injection de cocaïne (15 mg/kg). Les résultats indiquent que l'injection de NAC diminue la sensibilisation psychomotrice chez les rats ayant été prétraités avec de la cocaïne (**Figure 43**). En effet, l'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (temps*traitement) indique un effet du temps ($F_{5,140} = 46.67$, $p < 0.0001$), un effet du traitement ($F_{1,140} = 4.48$, $p < 0.05$), ainsi qu'une interaction temps-traitement ($F_{15,140} = 2.46$, $p < 0.01$). Le test post-hoc précise que les animaux du groupe CSC ont une activité ambulaire significativement supérieure à ceux du groupe SSC au cours des 30 premières minutes suivant l'injection de cocaïne ($p < 0.001$). Il y a donc bien eu une sensibilisation comportementale chez les animaux prétraités avec de la cocaïne. Il importe aussi de souligner qu'aucune différence significative n'a été observée entre les groupes CNC et SSC. Ce résultat signifie que la NAC a atténué l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par de la cocaïne. De plus, aucune différence n'a été observée entre les groupes SSC et SNC, ce qui démontre que la NAC n'affecte pas l'activité locomotrice induite par la cocaïne, chez des rats naïfs à la drogue.

Activité Ambulatoire

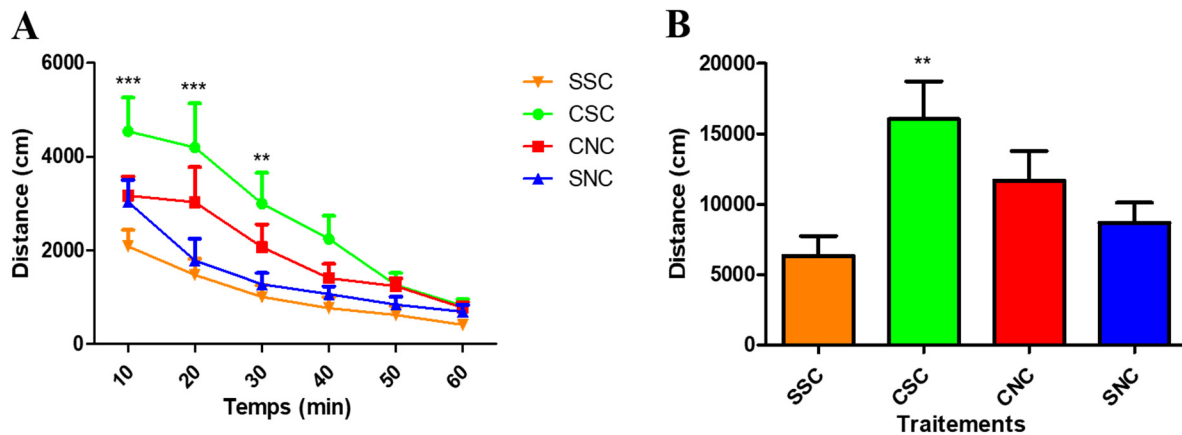


Figure 43. Une administration aiguë de NAC atténue l'expression de la sensibilisation induite par de la cocaïne

Après une semaine de sevrage, les rats prétraités à la cocaïne, ont reçu de la NAC + cocaïne (CNC, n=8), ou du solvant + cocaïne (CSC, n=8). Il en est de même pour les rats prétraités avec du solvant : SNC (n=8) et SSC (n=8). L'activité ambulatoire est exprimée en fonction du temps (A) et du traitement (B). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

**indique une différence significative par rapport à SSC, $P < 0,01$

***indique une différence significative par rapport à SSC, $P < 0,001$

Par ailleurs, aucun de ces traitements n'a modifié de façon significative l'activité non-ambulatoire des animaux (**Figure 44**). En effet l'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (temps*traitement) ne révèle d'effet ni du temps ($F_{5,140} = 1.30$, $p > 0.05$), ni du traitement ($F_{3,140} = 0.50$, $p > 0.05$), mais indique cependant une interaction significative temps-traitement ($F_{15,140} = 2.71$, $p < 0.01$). Il est intéressant de noter que cette interaction est due aux allures opposées des groupes SSC et CSC. En effet, les rats du groupe CSC avaient une activité non-ambulatoire en augmentation croissante au cours de la session, tandis que les rats du groupe SSC qui avaient leur activité non-ambulatoire élevée en début de session, voyaient celle-ci décroître au cours du temps.

Activité Non-ambulatoire

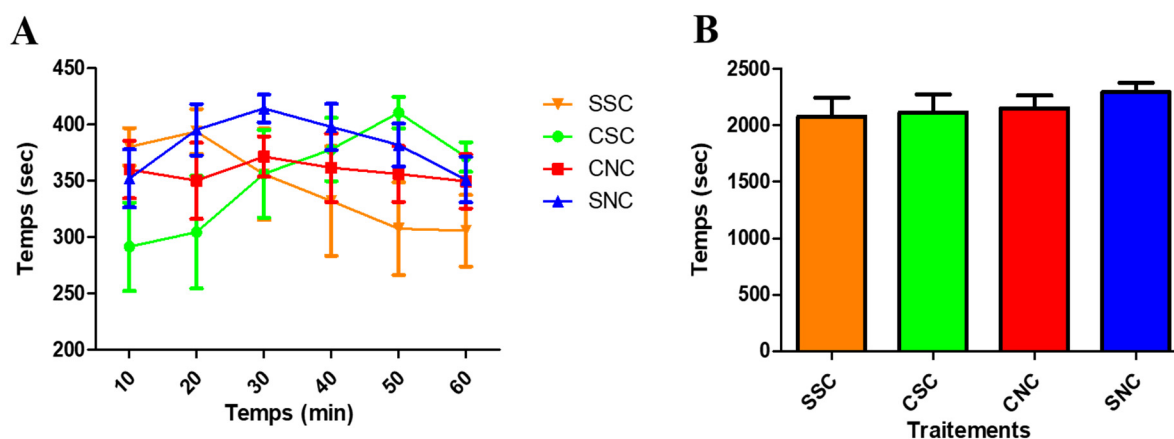


Figure 44. Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'activité non-ambulatoire
L'activité non-ambulatoire est exprimée en fonction du temps (A) et du traitement (B). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM

Ces traitements n'ont pas non plus altéré l'activité verticale des animaux le jour du test (**Figure 45**). L'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (temps*traitement) révèle un effet du temps ($F_{5,140} = 19.36$, $p < 0.001$), mais pas d'effet du traitement ($F_{3,140} = 1.22$, $p > 0.05$), ni d'interaction temps-traitement ($F_{15,140} = 1.41$, $p > 0.05$).

Activité Verticale

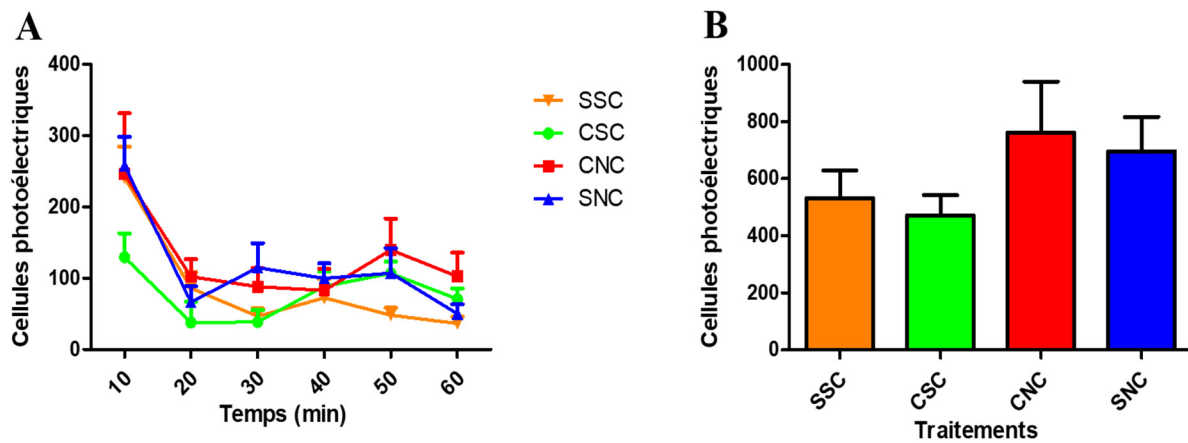


Figure 45. Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'activité verticale
 L'activité verticale est exprimée en fonction du temps (A) et du traitement (B).
 Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

Les résultats de cette étude seront discutés dans la partie **Discussion générale**.

Chapitre IV : ÉTUDE 3

Effet d'une administration aiguë de
NAC sur la diminution du seuil de
récompense induite par de la cocaïne

Introduction

Dans **l'étude 1** de cette thèse, nous avons montré que la NAC était capable de diminuer la consommation de cocaïne durant la phase de maintien de l'auto-administration (**expérience 3**) et la motivation des rats pour cette drogue (**expérience 1 et 3**). Ces résultats démontrent que la NAC atténue l'effet de récompense de la cocaïne.

L'objectif de cette dernière étude était d'évaluer directement l'impact de la NAC sur l'effet de récompense induit par la cocaïne au moyen de l'autostimulation intracérébrale (ASI). Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre **1.4.3** de l'**introduction générale**, les drogues d'abus telles que la cocaïne, ont la capacité d'amplifier le signal de récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale (Wise, 1996). Nous avons alors cherché à déterminer si une injection de NAC était capable de bloquer l'amplification de l'effet de récompense induit par une injection de cocaïne. Nous avons également profité de l'ASI pour déterminer si la NAC seule induisait de l'anhédonie chez les animaux.

Matériels et Méthodes

1. Animaux

Des rats mâles de souche Wistar (Laboratoires Charles River, St-Constant, QC), ayant un poids moyen compris entre 225 et 250g le jour de leur arrivée, ont été utilisés pour cette expérience. Les animaux ont d'abord été hébergés par deux, puis individuellement après la chirurgie, au sein d'une animalerie thermo-régulée (22°C et 40% d'humidité), possédant un cycle de lumière/obscurité de 12h/12h (la lumière s'allumant à 6h00 et s'éteignant à 18h00). Tous les animaux ont disposé d'eau et de nourriture standard à volonté, et ont reçu une période d'adaptation de 7 jours à l'animalerie, avant la chirurgie. Les procédures expérimentales ont été exécutées selon les principes énoncés par le Conseil canadien de protection des animaux. Le comité d'éthique sur l'expérimentation animale de l'Université de Montréal a approuvé toutes les expériences mises en œuvre.

2. Drogues et traitement

La cocaïne hydrochloride (Medisca Pharmaceutique, Ville Saint-Laurent, QC) a été dissoute dans une solution saline (NaCl 0,9 %) à une concentration de 4 mg/ml, et administrée par voie intrapéritonéale (i.p) à raison de 1ml/kg.

La N-acétylcystéine (Sigma) a été dissoute dans une solution saline (NaCl 0,9 %) à une concentration de 60 mg/ml et administrée par voie intrapéritonéale (i.p) à raison de 1ml/kg. Le pH a préalablement été ajusté à 7 avec une solution de NaOH à 10M.

3. Chirurgie

L'anesthésie des animaux a été induite avec de l'isoflurane à 5% (O₂ 0.6L/min) puis maintenue entre 2% et 3% tout au long de l'opération. Les rats ont reçu une injection intramusculaire de 0.05 ml de Duplocilin (un antibiotique contenant 15.000 U.I de pénicilline) afin de prévenir toute infection, puis une injection sous cutanée de 0.05 ml de Rimadyl (un anti-inflammatoire non stéroïdien), et de 0.1 ml de Bupivacaïne (un analgésique topique). Les animaux ont ensuite été placés sur un appareil stéréotaxique, puis une incision a été effectuée sur la tête de chaque rat, l'objectif étant d'exposer la surface du crâne entre le bregma et le lambda. Des trous ont été percés au niveau des sites d'implantations des électrodes de stimulation (deux électrodes par rat). Les électrodes de stimulation sont formées d'une tige en acier inoxydable de 0.27 mm de diamètre, isolée avec de l'époxy (à l'exception de la pointe), et connectée à une prise Amphenol mâle. Les électrodes ont été implantées dans le faisceau médian du prosencéphale, au niveau de l'hypothalamus latéral (AP : -2.8 mm, et ML : ± 1.8 mm de Bregma ; DV : -8.6 mm de la dure-mère (Paxinos and Watson, 2005)). Un fil en acier inoxydable non-isolé, relié à une prise Amphenol mâle est enroulé autour de quatre vis insérées sur le crâne des rats, afin de servir de courant anodique (courant positif), et compléter le circuit (**Figure 46**). Enfin, l'ensemble des électrodes a été fixé au crâne des animaux avec du ciment dentaire.

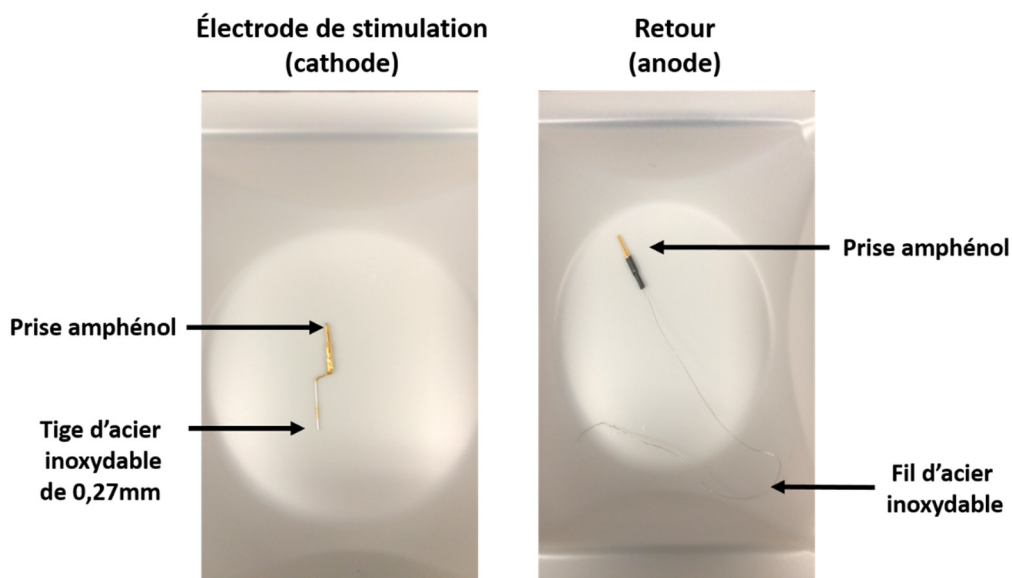


Figure 46. Électrode de stimulation et Retour

4. Équipement d'autostimulation

Toutes les expériences d'autostimulation se sont déroulées dans des cages de conditionnement opérant (28 x 29,4 x 68,6 cm), formées de contre-plaqué (parois arrières et latérales), et de plexiglass (parois avant). Chaque cage est équipée d'un levier non-rétractable (ENV-116 M, Med Associated Ins, St Albans VT, USA) situé du côté gauche, à 3.4 cm du sol. Le sol de la cage est constitué d'une grille en métal. L'électrode de stimulation est connectée à un générateur de courant constant (PHM-152/2, Med Associates Inc, St Albans, VT, USA) délivrant une pulsion cathodique de forme rectangulaire, et d'une intensité fixe. L'intensité de ce courant est monitorée par oscilloscope. Les cages de conditionnement opérant sont contrôlées par le logiciel MedPC version IV (Med Associates, Albans, VT).

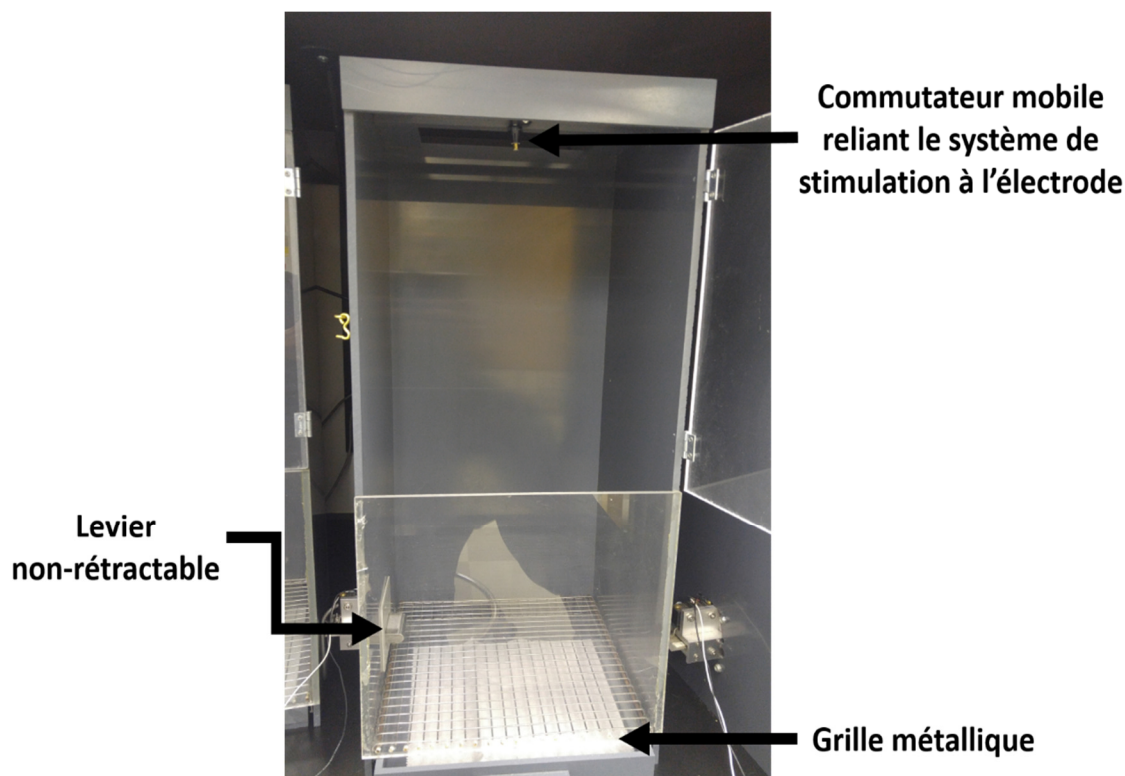


Figure 47. Cage d'autostimulation intracérébrale

5. Procédure expérimentale

5.1. Entraînement

Une semaine après la fin des chirurgies, les rats ont été entraînés à appuyer sur un levier afin de s'auto-administrer une stimulation électrique intracérébrale, sous un protocole à ratio fixe 1 (FR1). Sous ce protocole, chaque appui sur le levier génère une stimulation d'une durée de 400 msec suivie d'une période de 600 msec durant laquelle une nouvelle stimulation ne peut être générée. Au début de l'entraînement, l'intensité du courant est fixée à $250\mu\text{A}$, et la fréquence à 250 Hz. Puis, chaque fois qu'un rat passe près du levier, une stimulation électrique lui est administrée de façon non-contingente. Lorsque la stimulation produit un effet hédonique,

elle va induire chez le rat un comportement d'exploration, celui-ci comprendra alors assez vite que les appuis sur le levier déclenchent le stimulateur. Pour les rats ne répondant pas aux paramètres initiaux, l'intensité a été augmentée de 50 à 100 μA (l'intensité maximale étant fixée à 1000 μA). La fréquence a elle aussi été ajustée. Ainsi, pour chaque rat nous avons déterminé quelles étaient l'intensité et la fréquence du courant nécessaires à la réalisation d'une réponse opérante. Une fois le comportement d'autostimulation acquis, les rats ont été entraînés, pendant au moins deux jours, à s'auto-stimuler durant des sessions d'une heure. Chaque session était divisée en quatre cycles de 15 minutes durant lesquels les animaux ont pu s'auto-stimuler de façon continue ; les cycles étant séparés entre eux par 15 secondes durant lesquelles aucune stimulation électrique n'était délivrée. Par la suite, les rats ont été entraînés à s'auto-administrer une stimulation électrique durant des essais de 55 secondes, séparés par 15 secondes d'intervalle. Le début de chaque essai a été signalé par 5 salves de stimulation non-contingente. Puis, afin d'obtenir une courbe Fréquence/Réponse (F/R), la fréquence a été diminuée d'approximativement 0.1 (unité logarithmique) après chaque essai ; ainsi chaque courbe F/R était composée de 12 essais comprenant des fréquences allant de 90 à 23 Hz. Le seuil de récompense a été défini comme étant la fréquence requise pour induire un taux de réponse égale à 50 % du taux de réponse maximale (M50) (**Figure 48**). L'intensité du courant de stimulation a ensuite été ajustée pour chaque animal, afin que chacun d'entre eux ait un M50 approximativement égale à 50 Hz. Par ailleurs, le nombre de réponses maximales, étant un indice de la capacité de l'animal à produire une réponse, a été comptabilisé.

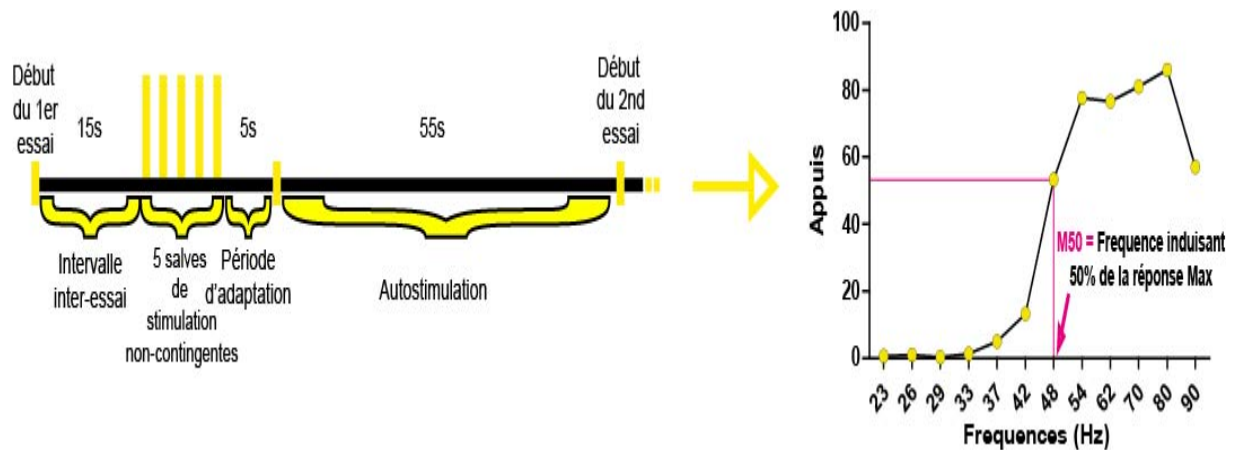


Figure 48. Déroulement du protocole expérimental conduisant à la détermination de la Courbe F/R

Au 1^{er} essai les rats reçoivent 5 stimulations à 90 Hz puis après 5 secondes d'adaptation, ont la possibilité de s'autostimuler pendant 55 secondes. Au 2^{ème} essai ils reçoivent 5 stimulations à 80 Hz, et ainsi de suite jusqu'au 12^{ème} essai à 23 Hz. La courbe F/R ainsi formée nous permet de déterminer le seuil de récompense M50

5.2. Test d'ASI

Après un minimum de trois jours consécutifs de réponses stables ($M50 \approx 50$ Hz), les animaux ont été testés à quatre reprises, une fois tous les 5 jours. Chaque jour de test était composé de deux sessions d'ASI : une session prétraitement (ayant pour but de déterminer le seuil de récompense de base), et une session post-traitement. Après chaque session prétraitement, les rats ont reçu une injection intrapéritonéale de NAC (60 mg/kg) ou de solvant, suivi 3 heures plus tard d'une injection de cocaïne (4 mg/kg, i.p) ou de solvant. La session post-traitement a démarré immédiatement après la seconde injection. Chaque animal a donc reçu, de façon contrebalancée, des injections de :

- Saline-Saline (S-S)
- Saline-Cocaïne (S-C)
- NAC-Saline (N-S)
- NAC-Cocaïne (N-C)

L'intervalle entre la première et la seconde injection a été choisi par rapport aux données de microdialyse, montrant que la NAC augmente le niveau de glutamate extra-synaptique de façon maximale 3 heures après l'injection (Baker et al., 2003).

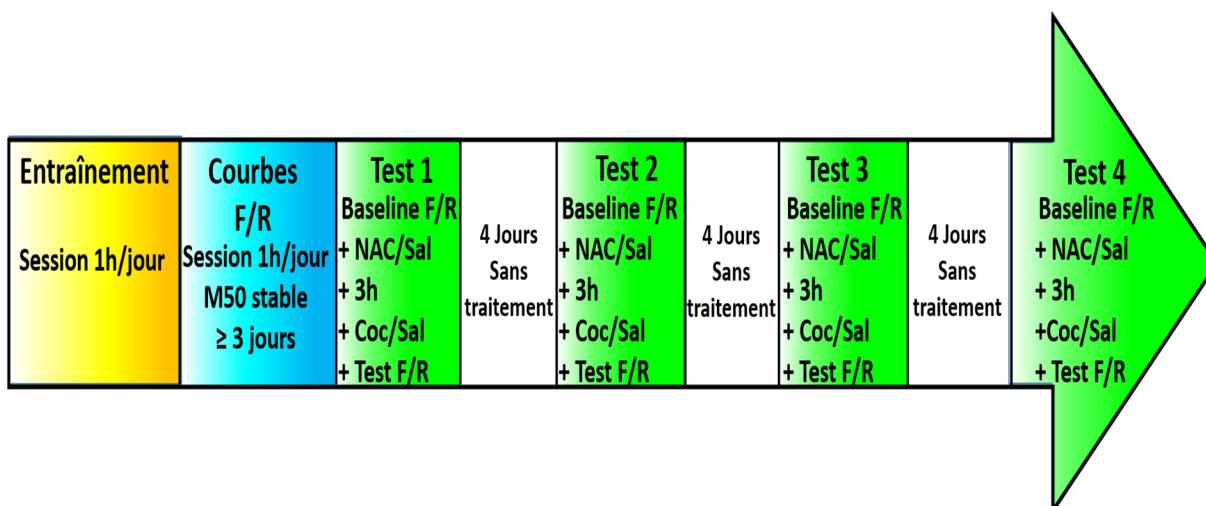


Figure 49. Procédure expérimentale

5.3. Histologie

À la fin des tests comportementaux, les animaux ont été anesthésiés avec de l'uréthane (1.5g/kg, i.p), puis une lésion électrique a été faite au niveau de l'électrode de stimulation, grâce à un courant anodique (0.1mA durant de 60 secondes). Les rats ont ensuite été immédiatement perfusés avec 60 ml de solution saline (NaCl 0.9%), suivie de 60 ml d'une solution de paraformaldéhyde (PFA), contenant 3% de Ferrocyanide, 3% de Ferricyanide, et 0.5% d'acide trichloroacétique, afin de produire une marque bleue au niveau de la lésion. Les cerveaux ont été prélevés et stockés dans la solution de PFA durant 24 heures, puis ils ont été rincés deux fois par jour, pendant plusieurs jours, avec de la formaline à 10%. Par la suite, des coupes coronales de 40 µm ont été réalisées au cryostat. Les tranches de cerveaux ont ensuite été colorées avec

de la thionine (coloration de Nissl), puis l'emplacement des électrodes a été vérifié au microscope.

6. Analyses statistiques

Les moyennes des seuils de récompense (M50), et des réponses maximales ont été exprimées en pourcentage de changement par rapport aux sessions prétraitement (% *Baseline*). Les résultats ont été analysés avec une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs (temps*traitement), le temps étant une variable intra-sujet, et le traitement une variable inter-sujet. Le test post hoc Bonferroni a été utilisé pour comparer les différents traitements de NAC. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Le niveau de significativité était établi à 0,05 (GraphPad prism et SPSS).

Résultats

1. Un traitement aigu à la NAC n'altère pas l'effet de récompense induit par une stimulation électrique, avec ou sans cocaïne

Sur les 20 animaux initialement prévus pour ce travail, 14 ont complété l'expérimentation avec succès. L'analyse histologique révèle que les électrodes de stimulations ont été implantées au niveau du faisceau médian du prosencéphale, dans ou à côté de l'hypothalamus latéral. Les pointes des électrodes de stimulation étaient situées entre 2.120 et 2.80 mm postérieures au bregma (Paxinos and Watson, 2005) (**Figure 50 et 51**).

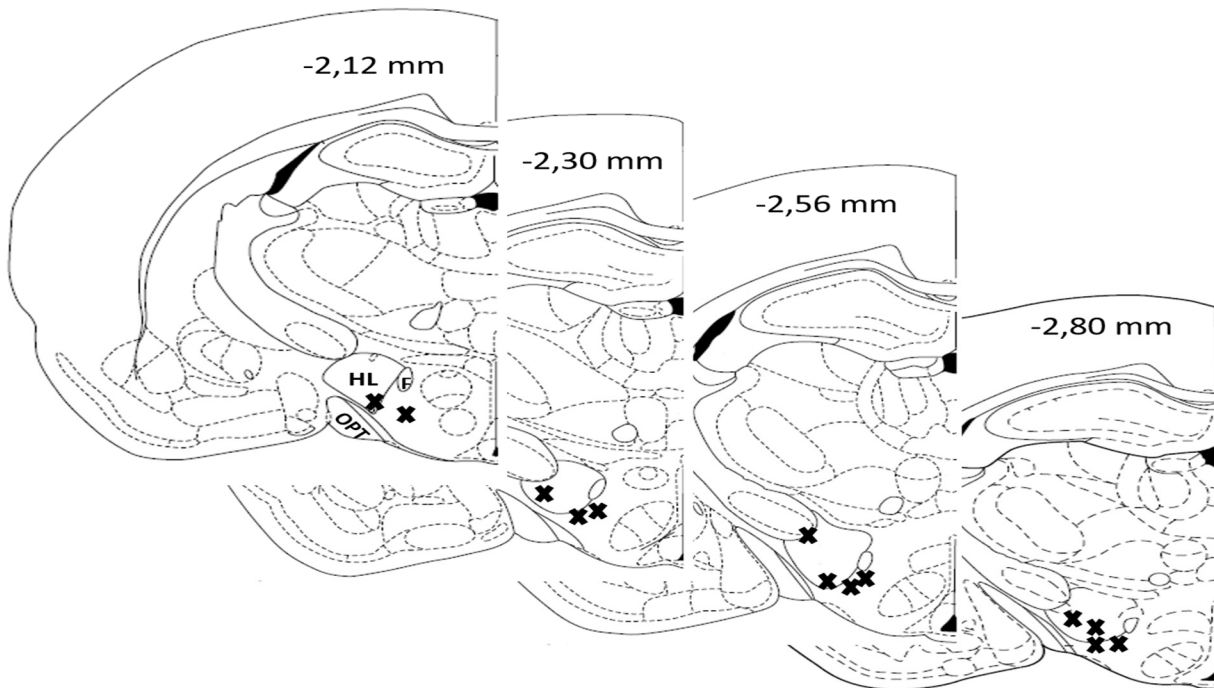


Figure 50. Localisation de la pointe des électrodes de stimulation à différents niveaux de l'axe rostro-caudale du faisceau médian prosencéphalique

Les chiffres indiquent la distance antéro-postérieure de chaque planche à partir du bregma.

OPT= tractus optique ; HL= hypothalamus latéral ; F= fornix

Adapté de (Paxinos and Watson, 2005)

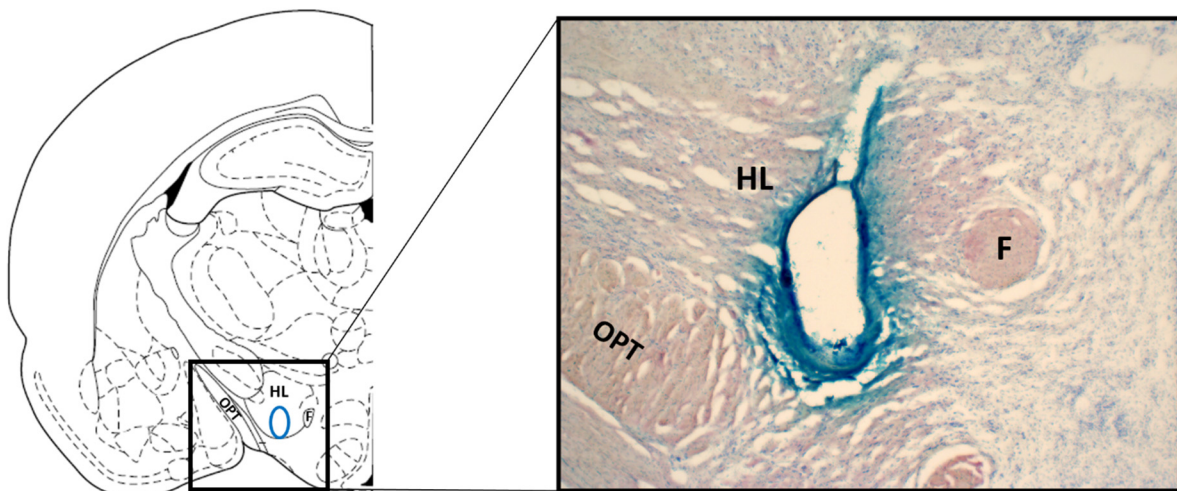


Figure 51. Coupe coronale d'un cerveau de rat montrant l'emplacement d'une électrode de stimulation.

La thionine colore en bleu le site où se trouvait l'électrode. OPT= tractus optique ; HL= hypothalamus latéral ; F= fornix

La **Figure 52** représente les courbes F/R du rat RH15 obtenues avant et après chacun des quatre traitements. L'injection de cocaïne, en présence ou non de NAC (**Figure 52B et D**), entraîne un déplacement de la courbe F/R vers la gauche, ce qui correspond à une diminution du seuil de récompense. En d'autres termes, la cocaïne amplifie l'effet de récompense induit par la stimulation électrique. L'injection de NAC suivie de la saline (N-S) provoque un très léger déplacement de la courbe vers la droite (**Figure 52C**), cependant l'amplitude de ce déplacement est similaire à celle observée pour le traitement saline-saline(S-S) (**Figure 52A**).

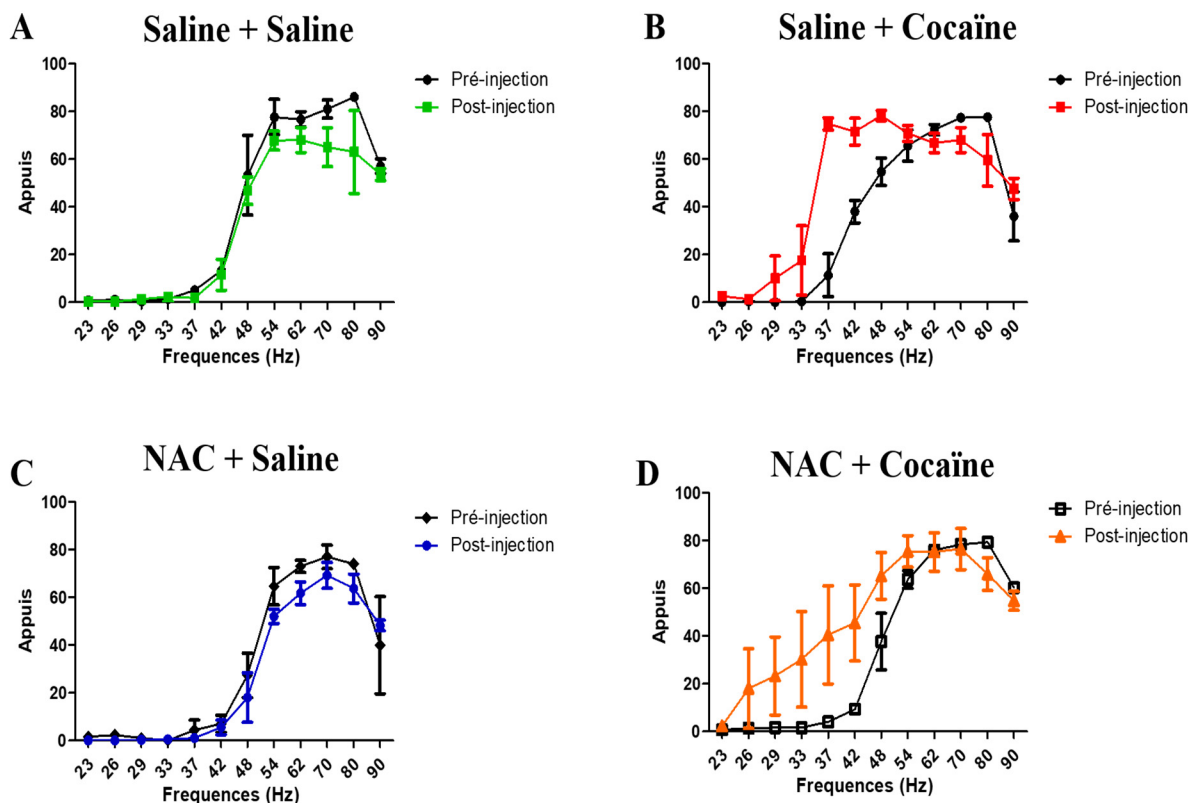


Figure 52. Courbes F/R du rat RH15

Les courbes F/R ont été obtenues avant et après chacun des 4 traitements.

Les courbes noires représentent la moyenne des courbes pré-injections, et celles de couleurs représentent la moyenne des courbes post-injections

La **Figure 53** représente le changement moyen du seuil de récompense pour chaque traitement. Une analyse de la variance (ANOVA) à deux facteurs (temps*traitement) et avec mesures répétées sur le facteur temps, a révélé un effet du temps ($F_{3.156} = 7.48$, $p < 0.0001$), un effet du traitement ($F_{3.156} = 21.82$, $p < 0.0001$), ainsi qu'une interaction temps-traitement ($F_{3.156} = 2.84$, $p < 0.05$). L'analyse post-hoc révèle que le seuil de récompense moyen obtenu après le traitement S-C est significativement différent de celui obtenu après l'injection S-S, confirmant ainsi que la cocaïne diminue le seuil de récompense. L'administration de NAC avant l'injection de cocaïne n'a pas affecté la capacité de la drogue à diminuer le seuil de récompense car aucune

différence n'a été révélée entre les traitements N-C et S-C (**Figure 53A**). Par ailleurs, aucune différence n'est observée entre les traitements S-S et N-S, indiquant qu'une injection de NAC n'altère pas l'effet de récompense induit par une stimulation électrique. Nous pouvons ainsi conclure que la NAC seule n'induit donc pas d'anhédonie chez les animaux.

Seuil de récompense M50

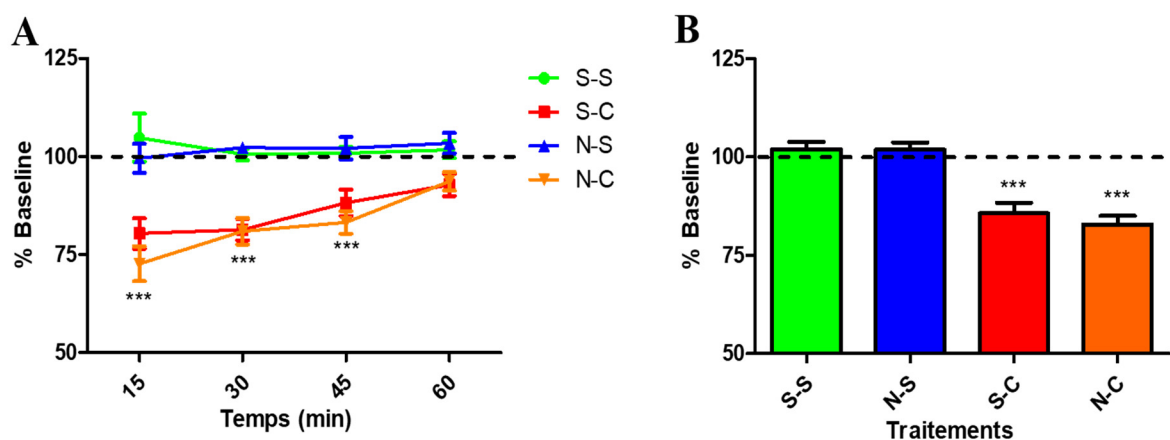


Figure 53. Changement du seuil de récompense

Le changement du seuil de récompense (exprimé en % de la *baseline*) est représenté en fonction du temps (A) et du traitement (B). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM. ***indique une différence significative par rapport au contrôle (S-S), $P < 0,001$

S-S= solvant-solvant, N-S= NAC-Solvant, S-C= Solvant-Cocaïne, N-C= NAC-Cocaïne

Par ailleurs, aucun de ces quatre traitements n'a entraîné de modifications de la réponse maximale (**Figure 54**). En effet, l'analyse ANOVA à mesures répétées à deux facteurs, n'a pas révélé d'effet du traitement ($F_{3,156} = 0.72$, $p > 0.05$), ni d'interaction temps-traitement ($F_{9,156} = 1.63$, $p > 0.05$).

Réponses Maximales

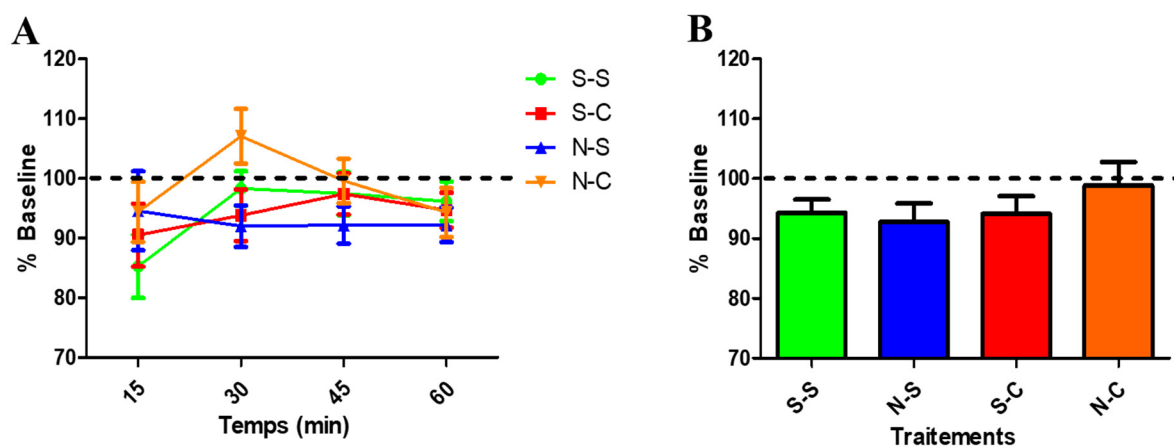


Figure 54. Changement de la réponse maximale

Le changement de la réponse maximale (exprimé en % de la *baseline*) est représenté en fonction du temps (A) et du traitement (B). Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM.

S-S= solvant-solvant, N-S= NAC-Solvant, S-C= Solvant-Cocaïne, N-C= NAC-Cocaïne

Chapitre V : Discussion Générale

1. Rappel des objectifs de cette thèse

Tel que mentionné dans l'**introduction générale**, il est maintenant bien établi qu'une exposition chronique à la cocaïne, suivie d'une période de sevrage dérègle l'homéostasie glutamatergique, en particulier au niveau de la voie cortico-striatale. En effet la cocaïne, qu'elle soit administrée par l'expérimentateur, ou qu'elle soit auto-administrée par les rats, provoque une diminution du niveau basal de glutamate au sein du Nacc (Pierce et al., 1996; Hotsenpiller et al., 2001; Baker et al., 2003; McFarland et al., 2003). Cette altération est due à la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate (Baker et al., 2003), ainsi qu'à celle du transporteur GLT-1 (Knackstedt et al., 2010a). En situation normale, ces protéines toutes les deux situées sur les cellules gliales, travaillent de concert afin de maintenir un niveau basal de glutamate au sein du Nacc. Le transporteur GLT-1 va capter 90% du glutamate libéré de façon synaptique dans l'espace extracellulaire (Haugeto et al., 1996), tandis que l'échangeur va libérer une molécule de glutamate intracellulaire pour capter une molécule de cystine extracellulaire (McBean, 2002). Ce glutamate libéré par l'astrocyte de façon non synaptique, se lie aux autorécepteurs métabotropiques de groupe II (mGluR2/3) qui, couplés à des protéines Gi, exercent un tonus inhibiteur sur la libération synaptique de glutamate (Manzoni et al., 1997; Dietrich et al., 2002). Ainsi, la cocaïne en désensibilisant ces deux protéines, va non seulement diminuer le niveau basal de glutamate mais aussi entraîner la perte du tonus inhibiteur s'exerçant sur les mGluR2/3s (Moran et al., 2005). Ces altérations persistent dans le temps, et sont étroitement liées à la recherche de drogue, ainsi qu'à la rechute provoquée par des indices environnementaux dans des modèles animaux (Baker et al., 2003; McFarland et al., 2003; Madayag et al., 2007). La cocaïne va par ailleurs altérer la plasticité synaptique. En effet, une exposition chronique à la drogue suivie d'une période de sevrage va empêcher l'établissement

d'une potentialisation à long terme (LTP), et d'une dépression à long terme (LTD) au niveau des MSNs recevant des afférences glutamatergiques du CPF (Martin et al., 2006; Moussawi et al., 2009; Huang et al., 2015). Les recherches sur la toxicomanie se sont alors orientées vers des molécules capables de restaurer l'homéostasie glutamatergique.

La NAC, une prodrogue de la cystéine, va restaurer le niveau basal de glutamate dans le Nacc, en rétablissant à la fois le fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate, et celui du transporteur GLT-1 (Baker et al., 2003; Madayag et al., 2007; Kau et al., 2008; Ducret et al., 2016). Cette molécule en restaurant l'homéostasie glutamatergique, va ainsi diminuer la vulnérabilité à la rechute tant chez les humains que chez les rats consommateurs de cocaïne (Baker et al., 2003; McFarland et al., 2003; LaRowe et al., 2007; Madayag et al., 2007; Murray et al., 2012a). Il a aussi été montré que la NAC augmente la sensibilité aux conséquences néfastes, promeut l'abstinence, et restaure la plasticité synaptique en rétablissant la LTP et la LTD (Moussawi et al., 2009; Ducret et al., 2016). Néanmoins, alors que l'influence de la NAC sur la recherche de cocaïne chez le rat et le *craving* chez l'homme est aujourd'hui bien documentée, aucune étude préclinique n'a démontré à ma connaissance, un effet de la NAC sur la consommation et la motivation à s'auto-administrer cette drogue. Il nous a donc paru essentiel d'étudier l'effet de cette molécule sur la motivation à consommer de la cocaïne. Car outre la rechute, la motivation excessive pour une substance est l'un des critères diagnostiques de la toxicomanie (American Psychiatric Association., 2013). Cette motivation exacerbée se traduit au niveau clinique par :

- une allocation démesurée de temps et d'énergie consacrés à se procurer la drogue, et à la consommer ;

- l'abandon d'activités sociales, professionnelles, ou de loisirs au profit de la consommation de drogue ;
- un usage répété de la drogue dans des situations pouvant être physiquement dangereuses (Guelfi et al., 2015).

Diminuer la motivation pour la cocaïne revêt donc une importance capitale dans l'optique d'un traitement contre l'addiction.

Cette thèse avait pour objectif principal d'évaluer l'influence d'un traitement à la NAC sur l'expression et le développement de la motivation des rats, à s'auto-administrer de la cocaïne. Nous avons pour hypothèse que la NAC allait atténuer la motivation qu'expriment les rats à s'auto-administrer cette drogue. Pour ce faire, nous avons tout d'abord étudié les effets d'une administration aiguë de NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Dans un deuxième temps, nous avons évalué l'impact d'un traitement chronique à la NAC, soit pendant une période de sevrage, soit durant l'auto-administration, sur la consommation et la motivation ultérieure pour la cocaïne. Il s'en est suivi une évaluation des effets d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la sensibilisation locomotrice induite par un traitement chronique de cocaïne. Et enfin, nous avons étudié directement l'impact d'une administration aiguë de NAC sur l'effet de récompense induit par la drogue.

2. Résumé des résultats

Les résultats de ces études nous ont tout d'abord permis de démontrer qu'une administration aiguë de NAC diminuait l'expression de la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne, à des doses n'affectant pas la motivation pour une récompense naturelle, et ne produisant pas de perturbations motrices saillantes. Cependant, un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage de 7 ou 14 jours, n'altère pas la motivation ultérieure des rats pour la cocaïne. Ce traitement diminue néanmoins le taux de consommation de cette drogue. Les données ont également mis en évidence le fait qu'une administration chronique de NAC durant la phase de maintien de l'auto-administration diminuait à la fois la consommation de cocaïne, et la motivation ultérieure des animaux à s'auto-administrer cette drogue. Il importe de souligner que cet effet a été observé jusqu'à 31 jours après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, une administration aiguë de NAC atténue l'expression de la sensibilisation locomotrice induite par une exposition chronique à la cocaïne. Et pour terminer, l'ASI indique qu'une administration aiguë de NAC ne modifie ni le signal de récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale, ni la diminution du seuil de récompense induit par de la cocaïne.

3. Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la motivation des rats pour la cocaïne

L'objectif de cette première expérience était d'évaluer l'impact d'une administration aiguë de NAC, sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne, ou de la nourriture. Nous avons pour hypothèse que la NAC allait diminuer la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne, par le même mécanisme par lequel cette molécule atténue la vulnérabilité à la rechute ; c'est-à-dire en restaurant le fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate, et en augmentant indirectement l'activation des récepteurs mGluR2/3. Pour ce faire, les rats ont reçu trois heures avant chaque session sous ratio progressif, des injections i.p. de 0, 30, 60, et 90 mg/kg de NAC, randomisées selon un carré latin. Nous avons choisi d'utiliser ces concentrations de NAC en nous référant aux résultats de Murray et collègues démontrant que la NAC diminue la recherche de cocaïne, sans altérer la consommation de cette drogue (Murray et al., 2012a).

La NAC a diminué la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne à la dose de 60 mg/kg chez les rats soumis au LgA durant la phase maintien de l'auto-administration, et à toutes les doses chez les rats soumis à l'IntA. La dose de 90 mg/kg de NAC a par ailleurs diminué la motivation des rats à s'auto-administrer de la nourriture. Ces résultats indiquent que les doses de 30 et 60 mg/kg de NAC atténuent de façon spécifique la motivation pour la cocaïne alors que la dose de 90 mg/kg a de possibles effets non spécifiques pour cette drogue. Il est fort possible que la NAC diminue la motivation pour la cocaïne via son action indirecte sur les récepteurs mGluR2/3. Des études ont en effet montré qu'activer ces récepteurs par le biais d'un

agoniste diminue également l'expression de la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne (Hao et al., 2010; Allain et al., 2017).

Les rats s'auto-administrant de la nourriture affichent une motivation plus importante pour cette récompense que les rats s'auto-administrant de la cocaïne. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la motivation pour la drogue ait été mesurée pour une faible concentration de cocaïne (0.063 mg/kg), alors que durant les phases d'acquisition et de maintien de l'auto-administration, les rats ont été exposés à une concentration de cocaïne quatre fois plus élevée (0.25 mg/kg). Tel que mentionné dans la section **Matériels et Méthodes de l'étude 1**, la demi-vie de la NAC n'étant pas connue chez le rat, la dose de 0.063 mg/kg de cocaïne a été choisie dans le but de limiter au maximum la durée des sessions de ratio progressif. En effet, différentes études ont montré que plus la dose de cocaïne est élevée, plus la durée des sessions de ratio progressif est importante (Richardson and Roberts, 1996; Paterson and Markou, 2003; Roberts et al., 2007; Minogianis et al., 2013). Néanmoins, malgré le fait d'avoir diminué la concentration de la drogue, aucune différence significative n'a été révélée entre la durée des sessions de ratio progressif des rats s'auto-administrant de la cocaïne ou de la nourriture. Ce résultat indique que l'absence d'effet de la NAC sur la motivation pour la nourriture, observée aux doses de 30 et 60 mg/kg, ne peut être attribuée à une perte d'efficacité de la NAC au fil du temps.

L'analyse des appuis effectués sur le levier inactif durant les sessions de ratio progressif révèle que la NAC diminue ces appuis à toute les doses, chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne et ayant été soumis à l'IntA. Ce comportement pourrait être interprété comme une incapacité motrice de l'animal à produire une réponse opérante. Cette hypothèse est néanmoins réfutée par le fait que la NAC n'altère de façon significative ni les appuis sur le levier inactif, chez les rats s'auto-administrant de la nourriture et de la cocaïne (groupe LgA), ni l'activité

locomotrice des animaux s'auto-administrant de la nourriture. Ces résultats corroborent de précédentes études montrant que la NAC n'entraîne pas de perturbations motrices saillantes (Madayag et al., 2007; Murray et al., 2012a). Par ailleurs, l'activité locomotrice a été diminuée de façon significative chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne, aux doses de 60 et 90 mg/kg de NAC pour le LgA, et de 30 et 60 mg/kg pour le groupe IntA. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la NAC en présence de cocaïne induit une incapacité motrice. Cependant, nos résultats démontrent que l'activité locomotrice des rats s'auto-administrant de la cocaïne sous NAC, est similaire à l'activité locomotrice des rats s'auto-administrant de la nourriture sous solvant (voir la **Figure 30**). En outre, l'étude de Madayag et al (2007) indique qu'une administration aiguë de NAC deux heures avant une administration de cocaïne n'altère pas l'activité locomotrice induite par la drogue (Madayag et al., 2007). Le résultat de notre étude peut s'expliquer aisément par le fait que la NAC, en diminuant la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne, réduit la quantité de drogue consommée et engendre par conséquent une baisse de l'activité locomotrice induite par ce psychostimulant, sans affecter l'activité locomotrice basale.

Par ailleurs, la diminution des appuis sur le levier inactif pourrait aussi s'expliquer par le fait que les rats s'auto-administrant de la cocaïne sous NAC, soient moins motivés. Nous avons en effet constaté que dans un protocole à ratio progressif, plus un rat atteint un ratio élevé, plus l'effort à fournir pour l'obtention de la récompense sera grand, et plus il aura tendance à appuyer sur le levier inactif. Cette observation est soutenue par une analyse corrélacionnelle montrant une corrélation positive entre les appuis actifs et inactifs (**Figure 55**). Ainsi, moins un rat sera motivé à s'auto-administrer une récompense, moins il aura tendance à appuyer le levier inactif.

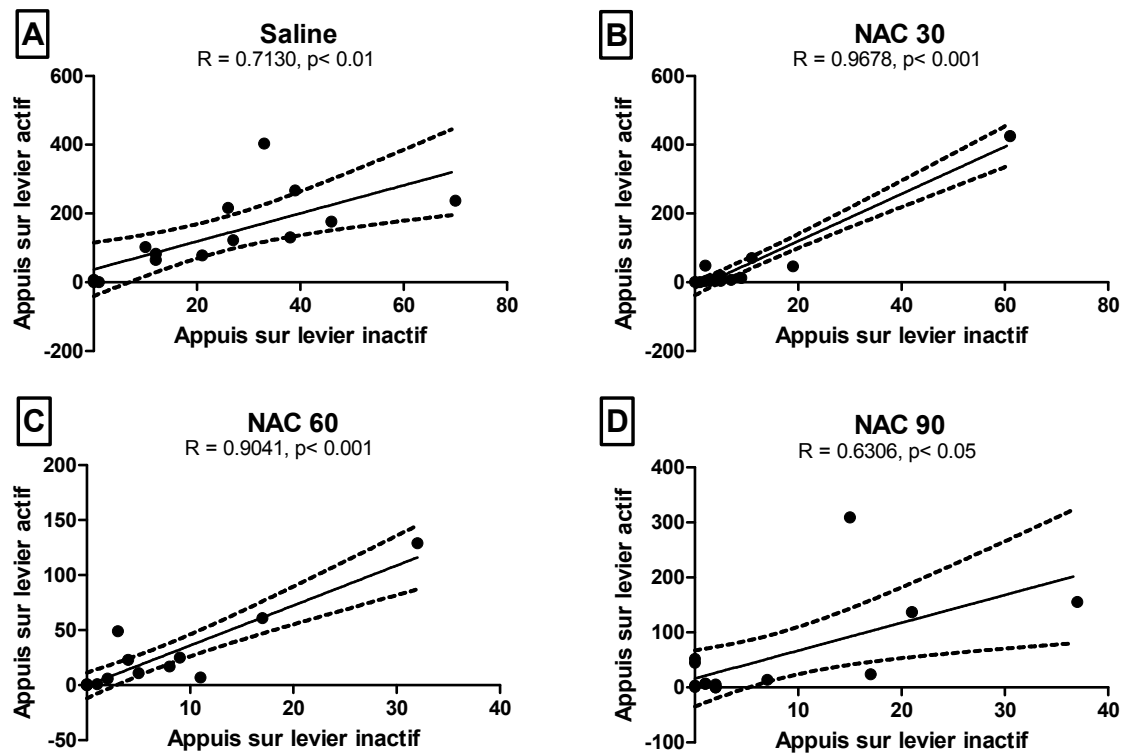


Figure 55. Corrélation positive entre les appuis sur les leviers actifs et inactifs

Les courbes de corrélations sont représentées en fonction du traitement reçu chez les rats de l'expérience 1B. Les lignes pointillées représentent l'intervalle de confiance établi à 95 %.

L'augmentation des appuis sur les deux leviers pourrait également refléter l'effet psychostimulant direct d'une accumulation de cocaïne dans le cerveau. En effet, il a été montré que dans un protocole à ratio progressif le nombre d'appuis sur le levier actif (et par conséquent le point de rupture) dépend à la fois des propriétés renforçantes de la cocaïne et de l'effet psychostimulant direct de cette drogue (Cantin et al., 2010). L'effet stimulant direct de la cocaïne se dissipant en 10 minutes, les auteurs de cette étude ont décidé d'introduire un délai de 10 minute entre chaque infusion de cocaïne sous un protocole à ratio progressif. Leurs résultats démontrent que l'application de ce délai de 10 minutes diminue la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne.

L'ensemble de ces données nous permet d'appuyer en partie notre hypothèse de départ ; à savoir qu'une administration aiguë de NAC atténue l'expression de la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Néanmoins cette étude ne nous permet pas d'affirmer que l'effet atténuateur de la NAC sur la motivation pour la drogue, est due à la restauration du fonctionnement de l'échangeur cystine/glutamate, ni à l'activation des récepteurs mGluR2/3. Pour en apporter la preuve, il conviendrait de combiner l'injection de NAC soit à l'injection d'un bloqueur de l'échangeur cystine/glutamate, soit à l'injection d'un antagoniste des récepteurs mGluR2/3. Si notre hypothèse est exacte, l'utilisation de l'antagoniste mGluR2/3, ou du bloqueur de l'échangeur cystine/glutamate, devrait inhiber l'effet de la NAC sur la motivation pour la cocaïne.

In fine, ces résultats représentent une avancée importante dans la littérature, car à notre connaissance, il s'agit de la première mise en évidence d'un effet de la NAC sur la motivation pour la cocaïne. En effet, une étude récente montre qu'une injection de 60 mg/kg de NAC 3 heures avant le début de la session de ratio progressif, n'altère pas significativement la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne (Ducret et al., 2016). Cette différence pourrait s'expliquer par la dose de cocaïne utilisée. En effet, il convient de souligner que dans l'étude de Ducret et al (2016), la motivation a été mesurée pour une concentration de 0.8 mg/kg de cocaïne. Ces animaux ont donc reçu des infusions de cocaïne 12 fois plus concentrées que les animaux de notre étude (0.063 mg/kg de cocaïne). Dans ce cas de figure on pourrait alors supposer que l'effet de la NAC ne soit visible que pour de faibles doses de cocaïne. Cela suggère que l'efficacité de la NAC pourrait dépendre du niveau de consommation de cocaïne d'un individu.

4. Effet d'un traitement chronique à la NAC sur le développement de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne chez le rat

4.1. Traitement à la NAC durant une période de sevrage de 7 ou 14 jours

Après avoir démontré qu'une administration aiguë de NAC est capable d'atténuer l'expression de la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne, nous avons décidé d'étudier l'effet de la NAC d'un point de vue translationnel. Les traitements utilisés pour soigner la toxicomanie se déroulant généralement durant une période d'abstinence, nous avons fait le choix dans la seconde expérience d'évaluer l'influence d'une administration chronique de NAC, durant une période de sevrage de 7 ou 14 jours, sur le développement de la motivation pour la cocaïne. Nous avons émis l'hypothèse que la NAC allait diminuer la motivation des rats à s'auto-administrer la drogue. Nous avons par ailleurs profité de cette expérience pour déterminer si le fait d'augmenter la période de sevrage induisait une augmentation de la motivation pour la cocaïne.

Des animaux ont donc été traités quotidiennement avec de la NAC (60 mg/kg) ou du solvant, pendant un sevrage de 7 ou 14 jours. La dose de 60 mg/kg de NAC a été choisie car elle diminue de façon optimale l'expression de la motivation des rats pour la cocaïne (**étude 1-expérience 1**). Contrairement à notre hypothèse, les tests réalisés ont démontré que la NAC injectée durant une période de sevrage n'affecte pas la motivation pour la cocaïne (la quantité totale de cocaïne consommée étant statistiquement équivalente entre les différents groupes).

Cependant, la NAC a diminué le taux de consommation de la drogue (exprimé en infusions par heure) (**Tableau IX**). En effet, les rats ayant reçu de la NAC durant 7 jours ont une consommation moyenne de 4 infusions/h, tandis que les rats ayant reçu le solvant ont une consommation moyenne de 5.3 infusions/h, soit une différence de 25%. En revanche, concernant les rats soumis à un sevrage de 14 jours, le taux de consommation est similaire entre les groupes NAC et saline, sur l'ensemble des trois doses de cocaïne testées (0.063, 0.125, et 0.25 mg/kg). Néanmoins en regardant uniquement la dose de 0.125 mg/kg, on constate que la NAC a diminué la consommation moyenne de 32% (voir **Figure 34B**). Nous discuterons des taux de consommation de manière plus détaillée dans le **chapitre 5**.

Sevrage	Ratio Progressif	
	Motivation	Taux de consommation
7 jours	Ø	↓
14 jours	Ø	Ø

Tableau IX. Vue d'ensemble des résultats sur l'effet d'un traitement chronique à la NAC durant une période des périodes de sevrage, sur la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne
Ø: pas d'effet

Le fait de n'avoir pas observé de différence sur la quantité totale de cocaïne consommée durant le ratio progressif, est un peu surprenant. En effet, de nombreuses études ont montré qu'un traitement chronique à la NAC atténue la vulnérabilité à la rechute pour la cocaïne, mais aussi pour d'autres drogues telles que l'héroïne et la nicotine (Madayag et al., 2007; Zhou and Kalivas, 2008; Moussawi et al., 2011; Reichel et al., 2011; Ramirez-Nino et al., 2013; Hodebourg et al., 2018). De surcroît, d'autres traitements connus pour atténuer ou exacerber la

motivation pour la cocaïne, diminuent ou augmentent respectivement la recherche de drogue (Espana et al., 2010; Espana et al., 2011; Larson et al., 2015). Néanmoins, afin de comprendre la disparité existant entre la motivation à s'auto-administrer une drogue et la recherche de drogue, il s'avère nécessaire d'analyser d'un point de vue méthodologique et neurobiologique, le modèle animal représentant la rechute chez l'homme.

4.1.1. Le modèle « d'extinction-rétablissement »

Le protocole le plus couramment utilisé pour représenter la rechute est le modèle « d'extinction-rétablissement » (Shalev et al., 2002). Au cours de ce protocole, les rats sont d'abord entraînés à s'auto-administrer de la drogue en appuyant sur un levier. Ils sont ensuite soumis à une phase d'extinction durant laquelle les appuis sur le levier ne provoquent plus d'infusions de drogue. N'ayant plus de récompenses, les rats vont alors considérablement diminuer leurs appuis sur ce levier, on parle alors d'un comportement éteint (Pavlov and Anrep, 1927). La recherche de drogue peut par la suite être évaluée en réexposant par exemple les animaux aux indices environnementaux se rapportant à la consommation de drogue (tel que l'illumination du SC situé généralement au-dessus du levier). Ce qui est alors mesuré lors de la phase de rétablissement, est le nombre d'appuis sur le levier. À la différence du protocole de ratio progressif utilisé dans notre étude, les appuis sur le levier n'entraînent pas d'infusions de drogues. Le modèle « d'extinction-rétablissement » permet donc de mesurer la recherche de drogue indépendamment des propriétés renforçantes de celle-ci. En d'autres termes, ce modèle mesure la valeur motivationnelle des stimuli environnementaux. Or, d'un point de vue neurobiologique, les propriétés motivationnelles de la drogue, et celles des stimuli environnementaux possèdent des substrats partiellement distincts. Il convient de souligner que

les effets renforçants et psychomoteurs des psychostimulants dépendent essentiellement des éléments nerveux localisés dans le *shell* du Nacc, et de leurs interactions avec le cortex infralimbique (Parkinson et al., 1999; Everitt and Robbins, 2005; Scofield et al., 2016). La valeur motivationnelle qu'acquiert les éléments environnementaux, dont les SCs, dépend du *core* du Nacc, et de son interaction fonctionnelle avec le CPF, et le BLA (Ito et al., 2000; Ito et al., 2004; Murray et al., 2015). Néanmoins, le protocole de ratio progressif réalisé dans nos études utilise à la fois les propriétés renforçantes de la drogue, et des SCs. Une étude a en effet montré que supprimer les SCs dans une session de ratio progressif, atténue la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne (Collins and France, 2015).

Il se pourrait alors qu'un traitement chronique à la NAC durant une phase de sevrage rétablisse préférentiellement l'homéostasie glutamatergique au niveau du *core* du Nacc. Afin de vérifier cette hypothèse, il serait judicieux d'injecter de façon spécifique de la NAC dans le *core* ou le *shell* du Nacc, et d'observer par la suite les effets de cette molécule sur la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne, en fonction du site d'injection.

4.1.2. Différences entre l'extinction et une période de sevrage (ou abstinence forcée)

Il est aussi nécessaire de différencier une période de sevrage (ou d'abstinence forcée), d'une phase d'extinction. En premier lieu, il convient de souligner que d'un point de vue clinique, il n'existe pas de phase d'extinction chez l'homme, mais des périodes d'abstinences volontaires ou forcées (Peters et al., 2008). Par ailleurs, l'extinction chez le rat correspond à un nouvel apprentissage, entraînant des neuroadaptations glutamatergiques différentes de celles d'un rat soumis à une période de sevrage (Knackstedt et al., 2010b). Les travaux de Sutton et al (2003) ont montré que la phase d'extinction provoque une *upregulation* de la sous-unité GluR1

des récepteurs AMPA dans le *shell* du Nacc, et que parallèlement, la surexpression de GluR1 dans le *shell* facilite l'extinction (Sutton et al., 2003). Knackstedt et al (2010) ont quant à eux montré que la phase d'extinction entraîne dans le *core* du Nacc, une *upregulation* des protéines d'échafaudages modulant l'expression des récepteurs glutamatergiques post-synaptiques, tel que les protéines PSD95, Narp ou encore Homer1b/c, alors qu'aucune altération de ces protéines n'est relevée chez les rats en sevrage (Knackstedt et al., 2010b). En outre, la surexpression de la protéine Homer1b/c entraîne :

- l'internalisation et la séquestration des récepteurs mGluR5 (Kammermeier, 2006) ;
- l'atténuation de la rechute pour la cocaïne induite par des indices environnementaux (Knackstedt et al., 2010b),
- et bloque le développement de la sensibilisation locomotrice induite par la cocaïne (Szumlinski et al., 2006).

En accord avec ces résultats, l'inactivation des récepteurs mGluR5, qu'elle soit pharmacologique ou génétique, provoque l'atténuation de la recherche de cocaïne (Chiamulera et al., 2001; Backstrom and Hyttia, 2006; Kumaresan et al., 2009; Martin-Fardon et al., 2009; Wang et al., 2013; Knackstedt et al., 2014). L'ensemble de ces données démontre donc que la phase d'extinction entraîne des neuroadaptations induisant une diminution de la recherche de cocaïne.

À l'inverse de l'extinction, une période de sevrage va promouvoir la recherche de cocaïne. En effet, Grimm et collègues (2001) ont démontré que plus la durée du sevrage est importante et plus la recherche de cocaïne sera intense (Grimm et al., 2001). Ils ont appelé ce phénomène « l'incubation du *craving* ». En outre, des études comparant directement l'influence d'une période d'abstinence à celle d'une période d'extinction, sur la recherche de drogue, confirment

que l'abstinence promeut la recherche de cocaïne, tandis que l'extinction la supprime (Neisewander et al., 2000; Zavala et al., 2007).

D'un point de vue neuroanatomique, les structures impliquées dans la recherche de drogue à la suite d'une phase d'extinction diffèrent de celles impliquées dans la recherche de drogue après une période de sevrage. Il est maintenant bien connu que la rechute après une période d'extinction, qu'elle soit provoquée par des indices environnementaux, la drogue elle-même, ou encore par le stress, est induite par une libération excessive de glutamate provenant de neurones issus du CPF, et projetant dans le *core* du Nacc (Baker et al., 2003; McFarland et al., 2003; McFarland et al., 2004). En outre, l'inactivation du CPF, ou du *core* du Nacc atténue la vulnérabilité à la rechute après une phase d'extinction (McLaughlin and See, 2003; Fuchs et al., 2004; McFarland et al., 2004; Di Ciano et al., 2008; Stefanik et al., 2013; Stefanik et al., 2016).

Néanmoins, ni l'inactivation du CPF ni l'inactivation du *core* du Nacc, n'altèrent la vulnérabilité à la rechute après une période de sevrage (Fuchs et al., 2006; See et al., 2007). En revanche, l'inactivation du striatum dorsolatéral (DLS) diminue la recherche de cocaïne chez des rats ayant été soumis à une période de sevrage, alors que cette même expérience menée chez des rats soumis à une phase d'extinction ne produit aucun effet (See et al., 2007). Ce dernier résultat suggère que la recherche de cocaïne après une période de sevrage serait en partie due à un comportement habituel ; le DLS étant largement impliqué dans l'habitude (Jog et al., 1999).

Il a été effectivement démontré, grâce à un protocole de renforcement de second ordre⁸, que lorsque la recherche de cocaïne devient habituelle, la présentation contingente des SCs est associée à une augmentation de la dopamine extracellulaire dans le DLS, mais pas dans le Nacc (Ito et al., 2002).

D'autres structures telles que le cortex infralimbique et le *shell* du Nacc, ont des rôles diamétralement opposés en fonction d'une période d'abstinence ou d'extinction (Kalivas, 2009). L'inactivation des neurones glutamatergiques du cortex infralimbique projetant dans le *shell* du Nacc, augmente la recherche de cocaïne à la suite d'une phase d'extinction, mais atténue cette dernière à la suite d'une période de sevrage (Peters et al., 2008; Koya et al., 2009).

Une étude de Reichel et al (2011) a examiné l'influence d'un traitement chronique à la NAC, durant une phase d'extinction ou une période de sevrage, sur la recherche de cocaïne (Reichel et al., 2011). Les résultats de cette étude ont révélé qu'une dose de 60 mg/kg de NAC durant l'extinction, est suffisante pour atténuer la recherche de drogue, alors que pour obtenir le même effet à la suite d'une période de sevrage, il faut d'une dose de 100 mg/kg. Ces données suggèrent que la NAC est moins efficace durant une période d'abstinence. Il est alors possible que la dose 60 mg/kg de NAC utilisée au cours de notre étude, ne soit pas assez forte pour observer une diminution de la motivation pour la cocaïne.

⁸ Le renforcement de second ordre est un protocole permettant d'évaluer la recherche de drogue sous contrôle des SCs. Dans ce protocole, les rats sont entraînés à rechercher de la drogue durant un intervalle de temps fixe (FI de l'anglais *Fixed interval*) pendant lequel le SC est présenté de façon contingente aux appuis sur le levier selon un ratio fixe (FR), on parle de FI-X(FR-Y). Le protocole le plus utilisé est le FI15(FR10) durant lequel le SC est présenté tous les 10 appuis pendant une période de 15 min. L'injection de drogue ne survient qu'au premier appui effectué après les 15 min. Ce protocole est connu pour faciliter la transition d'un comportement dirigé vers un but vers un comportement habituel.

4.1.3. Effet d'une période de sevrage sur la motivation à s'auto administrer de la cocaïne

Un grand nombre d'études a rapporté qu'une période de sevrage était nécessaire à la mise en place d'une addiction à la cocaïne. Par exemple, la littérature s'intéressant à la sensibilisation psychomotrice a démontré qu'une période de sevrage augmente le degré de sensibilisation (Hitzemann et al., 1977; Paulson et al., 1991; Henry and White, 1995; Paulson and Robinson, 1995). Une période de sevrage est aussi nécessaire à la mise en place des neuroadaptations induites par une consommation chronique de cocaïne, telle que la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate (Baker et al., 2003; Madayag et al., 2007; Kalivas, 2009). De surcroît, plus une période de sevrage sera longue et plus la recherche de cocaïne sera importante : il s'agit du phénomène « d'incubation du *craving* » (Grimm et al., 2001).

Le Dr Morgan et collègues ont par ailleurs montré que chez des rats ayant été exposés à un protocole de « discrete-trials⁹ », une période de sevrage de sept jours augmentait la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne (Morgan et al., 2002; Morgan and Roberts, 2004; Morgan et al., 2005). En outre, une étude récente a montré que trois jours d'auto-administration sous le protocole IntA suivis d'une période de sevrage de sept jours étaient suffisant pour augmenter la motivation des rats pour la cocaïne (Calipari et al., 2015). Notre étude quant à elle, démontre qu'augmenter la période de sevrage de 7 à 14 jours n'altère pas la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne. Plusieurs possibilités ressortent de ces observations :

⁹ Le Discrete trial est un protocole durant lequel un rat a la possibilité de s'auto-administrer de la drogue durant 24 heures. Néanmoins le nombre d'infusion par heure est déterminé par l'expérimentateur. Par exemple dans un protocole DT4, un rat aura la possibilité de s'auto-administrer 4 infusions par heure.

- Premièrement, il se pourrait que la motivation telle que mesurée au moyen du protocole à ratio progressif, soit déjà maximale à la suite de 7 jours de sevrage ;
- Il se pourrait également que l'intervalle de temps entre les deux périodes de sevrage choisi ne soit pas assez grand. Par exemple, si on se réfère aux travaux consacrés à « l'incubation du *craving* », aucune différence significative n'a été révélée sur la recherche de cocaïne chez des rats ayant été soumis à 7 et 14 jours de sevrage (Grimm et al., 2001) ;
- Enfin, il est aussi possible que les doses de cocaïne utilisées dans notre étude (0.063, 0.125 et 0.25 mg/kg), ne soient pas assez importantes pour détecter un effet du sevrage sur la motivation pour la drogue. En effet, il a été montré que la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne était augmentée après sept jours de sevrage, uniquement aux doses de 1.5 et 3 mg/kg (Morgan et al., 2005).

4.2. Traitement à la NAC durant l'IntA

Le but de cette expérience consistait à évaluer l'impact d'un traitement chronique à la NAC durant l'auto-administration sur la consommation, puis sur la motivation ultérieure des rats pour la cocaïne. Les animaux ont donc reçu des injections quotidiennes de 30, 60, ou 90 mg/kg de NAC ou de solvant, une heure avant chacune des 10 sessions d'auto-administration sous le protocole IntA. Nos résultats démontrent qu'un traitement chronique à la NAC est capable de diminuer la consommation de cocaïne. En effet, les doses de 30 et 60 mg/kg de cocaïne réduisent de façon significative la consommation de cocaïne à partir du 4ème jour. Sur les 10 jours de traitement, les doses de 30 et 60 mg/kg de NAC ont diminué respectivement la

consommation de cocaïne de 34 et 36%. En outre, il est à signaler que cette diminution n'est pas due à une perturbation motrice car l'analyse des appuis du levier inactif n'a révélé aucune différence significative entre les différents groupes d'animaux. En revanche, les animaux ayant reçu la dose de 90 mg/kg de NAC ont une consommation de cocaïne quasiment identique à ceux ayant reçu le solvant, avec une consommation moyenne de 18.6 et 18.8 infusions respectivement.

Il s'agit à notre connaissance de la première mise en évidence d'un effet de la NAC sur la consommation de cocaïne. En effet, différentes études ont montré que des injections de 60 mg/kg de NAC, une ou trois heures avant 12 sessions sous le protocole LgA, n'affectent pas la consommation de drogue (Madayag et al., 2007; Ducret et al., 2016). La dose de 90 mg/kg de NAC ne produit également aucun effet sur la consommation de cocaïne (Kau et al., 2008). La différence d'action de la NAC entre ces études et la nôtre pourrait s'expliquer par :

- le modèle animal utilisé lors de la phase de maintien de l'auto-administration (nous discuterons des différences entre l'IntA et le LgA dans le **chapitre 6**) ;
- et/ou par les doses de cocaïne utilisées. En effet, dans les études des Drs Ducret, Madayag, et Kau, les concentrations respectives de cocaïne sont de 0.8 et 1 mg/kg, soit 3.2 à 4 fois supérieures à celle de notre étude (0.25 mg/kg). Il est alors possible que l'effet de la NAC ne soit visible que pour de faibles doses de cocaïne.

L'analyse de l'activité locomotrice durant l'IntA démontre tout d'abord que les rats recevant de la solution saline développent une sensibilisation psychomotrice. Ce résultat est en accord avec une étude récente du laboratoire du Dr Samaha, démontrant que le modèle IntA permet d'obtenir une sensibilisation des effets psychostimulants de la cocaïne (Allain et al., 2017). Cependant la sensibilisation psychomotrice observée dans l'étude du Dr Samaha est

beaucoup plus robuste que celle observée dans notre étude. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les animaux de notre étude aient reçu des injections intrapéritonéales avant chaque session d'IntA. Le stress créé par ces injections pourrait masquer partiellement le développement de la sensibilisation psychomotrice induit par le protocole IntA.

Chez les groupes recevant les doses de 30 et 60 mg/kg de NAC, l'activité locomotrice a diminué respectivement de 47 et 48% par rapport au groupe ayant reçu le solvant. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que ces rats ont consommé moins de cocaïne que les rats du groupe contrôle. En revanche, pour une même quantité de cocaïne consommée, la dose de 90 mg/kg de NAC bloque le développement de la sensibilisation psychomotrice, et entraîne même une tolérance aux effets psychomoteurs de la cocaïne. Ces données, en plus de confirmer les résultats obtenus par Madayag et al (2007) démontrant qu'une administration chronique de 60 mg/kg de NAC inhibe le développement d'une sensibilisation psychomotrice induite par des injections non-contingentes de cocaïne (Madayag et al., 2007), nous précisent qu'à 90 mg/kg, la NAC est capable de diminuer l'effet psychomoteur sans affecter la valeur renforçante de la drogue. Ce résultat suggère que l'effet de récompense et la sensibilisation locomotrice utilisent des substrats neurobiologiques partiellement distincts, et que la NAC a possiblement un effet bidirectionnel (nous discuterons de cet effet dans la partie **4.2.1**).

La motivation des animaux pour la drogue a ensuite été mesurée une première fois quatre jours après la fin du traitement. Les rats ayant reçu les doses de 30 et 60 mg/kg de NAC affichent une motivation significativement plus basse que les rats ayant reçu de la solution saline, et ce, pour les trois doses de cocaïne testées (0.063, 0.125 et 0.25 mg/kg). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les groupes NAC 30 et 60, aient consommé une plus petite quantité de cocaïne durant la phase de maintien de l'auto-administration, que les groupes NAC 90 et

salin. En effet, des études ont montré que durant la phase de maintien de l'auto-administration, les animaux ayant été exposés à un accès illimité à la drogue pendant six heures (LgA), consomment plus de cocaïne, et démontrent une motivation supérieure à obtenir la drogue, que des rats ayant été exposés à des sessions courtes d'auto-administration (Paterson and Markou, 2003; Wee et al., 2008; Hao et al., 2010; Ducret et al., 2016). Le taux de consommation en revanche ne diffère pas entre les différents groupes de rats.

La motivation à s'auto-administrer la cocaïne a été mesurée une seconde fois, un mois après l'arrêt du traitement à la NAC. Les résultats démontrent qu'un mois après la fin du traitement, seuls les rats ayant reçu la dose de 60 mg/kg de NAC expriment une motivation significativement inférieure à celle du groupe contrôle. En outre, le taux de consommation du groupe NAC 60 a aussi diminué.

Doses de NAC	IntA		Ratio Progressif			
	Consommation	Activité locomotrice	Motivation		Taux de consommation	
			Court terme	Long terme	Court terme	Long terme
NAC 30	↓	↓	↓	∅	∅	∅
NAC 60	↓	↓	↓	↓	∅	↓
NAC 90	∅	↓	∅	-	∅	-

Tableau X. Vue d'ensemble des résultats sur l'effet d'un traitement à la NAC durant l'auto-administration

∅: pas d'effet, - : non testé

La NAC injectée durant la phase de maintien de l'auto-administration, est donc non seulement capable de réduire la consommation de cocaïne durant le traitement, mais elle permet aussi de diminuer la motivation pour cette drogue, à court et à long terme. Ces résultats sont en accord

avec de précédentes études montrant qu'un traitement chronique à la NAC entraîne une restauration durable de l'homéostasie glutamatergique ainsi qu'une diminution de la vulnérabilité à la rechute, de 15 (Moussawi et al., 2011; Reichel et al., 2011) à 40 jours après l'arrêt du traitement (Zhou and Kalivas, 2008).

4.2.1. Effet bidirectionnel de la NAC

Au cours de cette expérience, le fait que la dose de 90 mg/kg de NAC n'ait eu d'effet ni sur la consommation, ni sur la motivation ultérieure pour la cocaïne est plutôt surprenant. Néanmoins, une étude récente a démontré un effet bidirectionnel de la NAC, dépendant de la dose (Kupchik et al., 2012). Kupchik et al (2012) ont montré qu'une petite dose de NAC inhibe la transmission glutamatergique au sein du *core* du Nacc, de façon mGluR2/3-dépendante. En effet, l'utilisation d'un antagoniste aux récepteurs mGluR2/3 bloque l'action de la NAC. Ce résultat confirme les études comportementales démontrant que l'effet atténuateur de la NAC sur la rechute pour la cocaïne est bloqué par un antagoniste aux mGluR2/3s (Moran et al., 2005; Moussawi et al., 2009; Moussawi et al., 2011). Cependant, à forte concentration, la NAC va augmenter la transmission glutamatergique de façon mGluR5-dépendante (**Figure 56**) (Kupchik et al., 2012). Il est d'ailleurs connu que les récepteurs mGluR2/3 et mGluR5 ont des rôles opposés. En effet, alors que l'activation des récepteurs mGluR2/3 atténue la vulnérabilité à la rechute et la motivation pour la cocaïne (Baptista et al., 2004; Peters and Kalivas, 2006; Allain et al., 2017), l'activation des récepteurs mGluR5 va au contraire exacerber la rechute pour la drogue (Moussawi et al., 2009; Wang et al., 2013). De surcroît, l'activation des récepteurs mGluR5 atténue l'effet de la NAC (Moussawi et al., 2009), alors que l'inhibition de ces mêmes récepteurs potentialise l'effet de la NAC sur la recherche de cocaïne (Kupchik et al., 2012). Il a alors été proposé qu'une concentration élevée de NAC va augmenter l'activité de l'échangeur

cystine/glutamate, ce qui va induire une libération plus importante de glutamate non-synaptique. Ce glutamate non-synaptique qui, dans des conditions basales possède une grande affinité pour les récepteurs mGluR2/3 (Cartmell and Schoepp, 2000; Meldrum, 2000), va activer les récepteurs mGluR5 lorsqu'il est libéré en grande quantité (Kupchik et al., 2012). Il est alors tout à fait possible que dans notre étude, la concentration de 90 mg/kg de NAC active indirectement les récepteurs mGluR5, et bloque l'effet atténuateur de la NAC sur la consommation de cocaïne, sans affecter l'effet de cette molécule sur le développement d'une sensibilisation psychomotrice. Il importerait alors de vérifier cette hypothèse en combinant le traitement chronique de NAC à 90 mg/kg à l'injection d'un antagoniste aux récepteurs mGluR5.

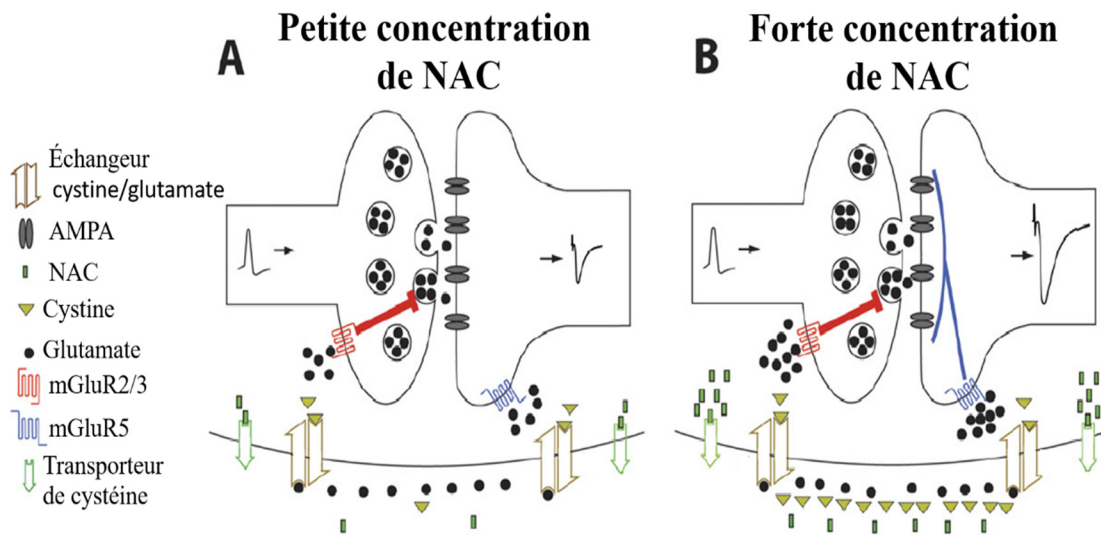


Figure 56. Effet bidirectionnel de la NAC sur les courants post-synaptiques excitateurs (EPSC)

A) À petite concentration la NAC provoque une libération de glutamate non-synaptique via l'échangeur cystine/glutamate. Ce glutamate va activer les autorécepteurs mGluR2/3, qui vont diminuer les EPSCs. B) À forte concentration, la NAC induit une libération plus importante de glutamate non-synaptique, qui va activer les récepteurs mGluR2/3 et mGluR5. L'activation des mGluR5s va masquer l'effet inhibiteur des mGluR2/3s, et provoquer une augmentation des EPSCs.

Adapté de (Kupchik et al., 2012)

5. Ratio progressif : distinction entre désir et plaisir

5.1. Le ratio progressif

Les protocoles à ratio fixe (FR) sont généralement utilisés durant les phases d'acquisition de l'auto-administration. En effet, les animaux exposés au FR (plus particulièrement au FR1 durant lequel un appui sur le levier entraîne une récompense), acquièrent beaucoup plus facilement le comportement d'auto-administration. En outre, le protocole FR1 représente un outil idéal pour déterminer le potentiel d'abus d'une substance. Ce protocole n'apporte toutefois qu'une information qualitative quant au pouvoir récompensant de la substance. Aussi a-t-il fallu créer un protocole permettant d'évaluer de façon quantitative l'efficacité renforçante d'un produit.

Le ratio progressif a été créé initialement dans le but d'évaluer la valeur récompensante d'une solution de lait sucré chez le rat (Hodos, 1961). Ce protocole a par la suite été adapté chez le babouin (Griffiths et al., 1975), le macaque rhésus (Hoffmeister, 1979), et le chien (Risner and Silcox, 1981), afin d'étudier l'auto-administration de drogue. Tel qu'indiqué dans la **section Matériels et Méthodes de l'étude 1**, le nombre d'appuis nécessaires à l'obtention de la drogue sous ratio progressif, est augmenté de façon exponentielle après chaque infusion. Le point de rupture correspond au ratio maximal (soit le nombre d'infusions), que l'animal a atteint avant d'abandonner la tâche. Ainsi, plus un animal sera motivé à s'auto-administrer une drogue, plus l'effort à fournir sera important, et plus son point de rupture sera élevé. Le point de rupture représente alors le principal indice de la motivation de l'animal sous un protocole à ratio progressif.

Cependant, sous un protocole à ratio progressif, il est possible d'analyser un second paramètre qui s'avère être aussi important que le point de rupture : il s'agit du taux de consommation. En se basant uniquement sur le premier paramètre, deux animaux ayant un point de rupture identique possèdent une motivation équivalente pour la drogue. Néanmoins, en analysant le second paramètre, il est possible que des rats ayant un point de rupture identique ne possèdent pas le même taux de consommation. Dans ce cas précis, est-il toujours correct d'affirmer que ces animaux possèdent une motivation similaire pour la drogue? Par exemple, un rat ayant consommé 10 injections de cocaïne en cinq heures est-il aussi motivé qu'un rat ayant consommé 10 injections de cocaïne en une heure? Certes, dans cet exemple, les deux rats ont fourni le même effort pour la drogue sur l'ensemble de la session; cependant il est tout de même possible de dire que le rat ayant fourni cet effort physique en une heure, est en quelque sorte plus motivé que le rat ayant accompli la tâche en cinq heures.

5.2. Notion de désir et de plaisir

La distinction entre plaisir et désir est au cœur de la théorie de la motivation incitative énoncée par les Drs Robinson et Berridge (Robinson and Berridge, 1993). En effet, selon cette théorie, l'usage répété de drogue va hypersensibiliser le système dopaminergique mésolimbique qui est responsable du désir pour la drogue, et cela sans affecter le plaisir ressenti pour celle-ci. Ces chercheurs ont premièrement montré que supprimer la transmission dopaminergique par le biais d'une lésion, supprimait toute motivation des rats à obtenir une récompense, mais n'affectait nullement le plaisir ressenti par ces derniers durant la consommation d'une solution sucrée. Ils ont par la suite montré que stimuler les neurones dopaminergiques via une électrode de stimulation implantée au niveau de l'hypothalamus latéral, n'affecte pas le plaisir, et ce

malgré le fait que le désir des animaux à consommer de la nourriture soit multiplié par quatre (Berridge and Valenstein, 1991). Des données cliniques démontrent également que supprimer la transmission dopaminergique chez des patients diminue le désir, sans atténuer le plaisir pour de la cocaïne ou de l'amphétamine (Brauer and De Wit, 1997; Leyton et al., 2005).

5.3. Relation entre le ratio progressif et la notion de désir et de plaisir

Alors qu'il est maintenant bien accepté que le point de rupture représente le désir et l'effort que les animaux sont prêts à fournir pour la drogue, il se pourrait que le taux de consommation puisse représenter le plaisir pour celle-ci. Ainsi, en faisant la distinction entre point de rupture (désir), et taux de consommation (plaisir), il est possible d'évaluer de façon plus spécifique la motivation pour une drogue. L'équipe du Dr Morgan est à ma connaissance la première à avoir démontré une dissociation entre le point de rupture et le taux de consommation (Liu et al., 2005). Cette équipe a tout d'abord montré que des rats ayant été exposés à un protocole « *Discrete Trial* » suivi d'une période de sevrage de sept jours, atteignent un point de rupture supérieur aux rats n'ayant été exposés qu'à une seule journée de sevrage, et ce, tout en ayant un taux de consommation similaire à ces derniers (Morgan et al., 2002; Morgan and Roberts, 2004). En appliquant la notion de désir et de plaisir à ce résultat, on pourrait conclure que la durée du sevrage augmente le désir pour la cocaïne, sans affecter le plaisir ressenti par l'animal. Cette dernière observation concorde avec la théorie de la motivation incitative (Robinson and Berridge, 1993). Dans une autre étude, ce même laboratoire a montré que les points de ruptures

sont similaires avant et après une exposition prolongée à la cocaïne, alors que le taux de consommation est significativement plus grand après l'exposition prolongée (Liu et al., 2005).

Au cours de nos études nous avons aussi observé ces différences entre point de rupture et taux de consommation. En effet, nous avons tout d'abord montré que chez des animaux ayant été exposés au LgA, une administration aiguë de NAC a diminué à la fois le point de rupture et le taux de consommation de cocaïne. Il se pourrait alors que dans ce cas, la NAC diminue le désir et le plaisir que les rats expriment pour la cocaïne. En outre, ces résultats sont en accord avec l'étude de Hao et al (2010), montrant qu'une administration aiguë d'un agoniste aux récepteurs mGluR2/3 diminue à la fois le point de rupture et le taux de consommation de cocaïne, chez des animaux ayant été exposés au LgA (Hao et al., 2010). Nos résultats démontrent en revanche, que chez les animaux ayant été exposés à l'IntA (cocaïne et nourriture), la NAC n'a diminué que les points de ruptures, sans affecter les taux de consommation. Sous ce protocole, la NAC ne diminuerait donc, que le désir pour la récompense.

À l'inverse, notre étude a montré qu'un traitement chronique à la NAC durant une période de sevrage n'affecte pas le point de rupture, mais diminue de façon significative le taux de consommation de cocaïne. Ainsi, la NAC injectée de cette façon ne réduirait que le plaisir sans modifier le désir qu'expriment les rats à s'auto-administrer la cocaïne.

Enfin, nos résultats ont démontré que lorsque la NAC est injectée de façon chronique durant l'auto-administration, elle ne diminue dans un premier temps que le point de rupture. Puis à long terme la NAC diminue à la fois le point de rupture, et le taux de consommation. Il se pourrait alors que la NAC diminue préférentiellement le désir pour la cocaïne, puis qu'à long terme cette perte de désir s'accompagne d'une perte de plaisir ressenti pour la drogue.

L'ensemble de ces données confirment premièrement les résultats de Liu et al (2005) sur le fait que les points de rupture et les taux de consommation sont des paramètres dissociables dans un protocole à ratio progressif (Liu et al., 2005). Nos données précisent de surcroît, qu'une seule et même molécule (la NAC) peut affecter de façon différente ces deux paramètres en fonction :

- du mode d'administration (aigu ou chronique),
- de la période du traitement (durant l'auto-administration, ou le sevrage),
- de la dose de NAC utilisée,
- et de l'exposition des rats à la cocaïne (LgA ou IntA).

D'autres laboratoires ont étudié l'effet de différentes molécules sur le point de rupture et le taux de consommation dans un protocole à ratio progressif. Par exemple, une étude récente a montré que le rimonabant (un antagoniste des récepteurs CB1) diminue à la fois le point de rupture et le taux de consommation de nourriture, tandis que le THC ne va réduire que le taux de consommation de nourriture (Marusich and Wiley, 2012). Les chercheurs de cette étude ont cependant suggéré que le fait que le THC n'altère que le taux de consommation de nourriture pourrait être dû à des facteurs non motivationnels, tels qu'une incapacité motrice. Cette hypothèse ne s'applique pas dans nos études pour plusieurs raisons. Premièrement, nous avons montré que la NAC n'entraîne pas de perturbation motrice saillante. Deuxièmement, le traitement à la NAC ayant entraîné uniquement la diminution du taux de consommation a été effectué durant une période de sevrage. Ainsi, lors des tests sous ratio progressifs, les rats n'étaient plus sous l'influence directe de la NAC (les tests ayant commencés deux jours après l'arrêt du traitement).

Un autre laboratoire a montré que pour certaines doses de cocaïne, le SB334867, un antagoniste aux récepteurs orexinergiques de type 1, diminue le point de rupture sans altérer le taux de consommation de cocaïne (Brodnik et al., 2015).

Enfin, il importe de souligner que dans un protocole à ratio progressif, alors qu'il est bien établi que le point de rupture représente l'effort que l'animal est prêt à fournir, et par conséquent le désir pour une drogue, la notion de plaisir n'est pas mesurée directement. Afin d'évaluer si le taux de récompense représente effectivement une notion de plaisir pour la drogue, il serait nécessaire de combiner le ratio progressif à des protocoles permettant d'étudier l'hédonie tels que l'autostimulation intracérébrale (ASI), ou encore l'analyse des vocalisations émises par les rats.

6. Différence entre LgA et IntA

Comme indiqué dans la **section Matériels et Méthodes de l'étude 1**, le LgA est aujourd'hui le protocole de renforcement le plus couramment utilisé durant la phase de maintien de l'auto-administration, pour représenter l'addiction à la cocaïne chez l'homme. Il s'agit d'un protocole durant lequel les animaux ont un accès à la drogue de façon illimitée pendant six heures. De plus, alors qu'un accès limité à la cocaïne (ShA), d'une à trois heures par jour, produit un patron de consommation relativement stable au cours du temps, les rats soumis au protocole LgA augmentent leur consommation de cocaïne de 30 à 40% après deux semaines (Ahmed and Koob, 1998a). En outre, en plus d'augmenter leur consommation de cocaïne, les rats soumis au LgA démontrent :

- une motivation pour la cocaïne (Paterson and Markou, 2003; Wee et al., 2008; Hao et al., 2010; Ducret et al., 2016),
- une vulnérabilité à la rechute (Ahmed and Koob, 1998a; Ahmed and Cador, 2006),
- ainsi qu'une résistance à la punition (Vanderschuren and Everitt, 2004a; Ducret et al., 2016), plus importante que les rats exposés à la drogue de façon courte et limitée.

Par ailleurs, le protocole LgA induit une tolérance aux effets de la cocaïne à la fois neurobiologique et comportementale (Calipari et al., 2014a). En effet, différentes études ont montré que sous ce protocole, l'inhibition qu'exerce la cocaïne sur le transporteur DAT, la libération de dopamine ainsi que l'activité locomotrice induite par la drogue sont diminuées (Ferris et al., 2011; Ferris et al., 2012; Ferris et al., 2013; Calipari et al., 2014c). Calipari et al (2013) ont notamment démontré que cette tolérance induite par le protocole LgA n'était pas due au patron de consommation, mais à la quantité de cocaïne consommée (Calipari et al., 2013).

En accord avec ce modèle animal, des études chez l'homme ont montré que les toxicomanes consommant de grandes quantités de cocaïne (on parle ici de *binge* de cocaïne), développent une tolérance aux effets euphorisants de la drogue, ainsi qu'une diminution de la capacité de la cocaïne à induire une augmentation du niveau de dopamine dans le cerveau (Mendelson et al., 1998; Dackis and O'Brien, 2001; Reed et al., 2009). Le LgA a alors été décrit comme étant le modèle représentant mieux la consommation de cocaïne par *binge* (King et al., 1994; Zimmer et al., 2012).

Cependant, les toxicomanes ne maintiennent que très rarement une importante consommation de drogue durant une longue période, mais alternent entre des phases d'intoxication et d'abstinence (Cohen, 1996; Beveridge TJR, 2012). Ainsi, contrairement au modèle LgA durant lequel la concentration de cocaïne dans le cerveau des rats reste élevée pendant six heures (**Figure 57A**), la concentration de cocaïne varierait sous forme de pics chez un toxicomane.

Zimmer et al (2012) ont alors récemment développé le modèle IntA, dans le but de recréer les pics de cocaïne observés chez les toxicomanes, et ainsi de représenter de façon plus fidèle du patron de consommation humain (Zimmer et al., 2012). Le protocole conçu par Zimmer et al (2012) est composé de 12 cycles de 5 minutes durant lesquelles les rats peuvent s'auto-administrer de la cocaïne, suivi d'une période de 25 minutes durant laquelle la drogue n'est plus disponible. Les animaux sont alors incapables de maintenir une concentration élevée de cocaïne dans le cerveau (**Figure 57B**).

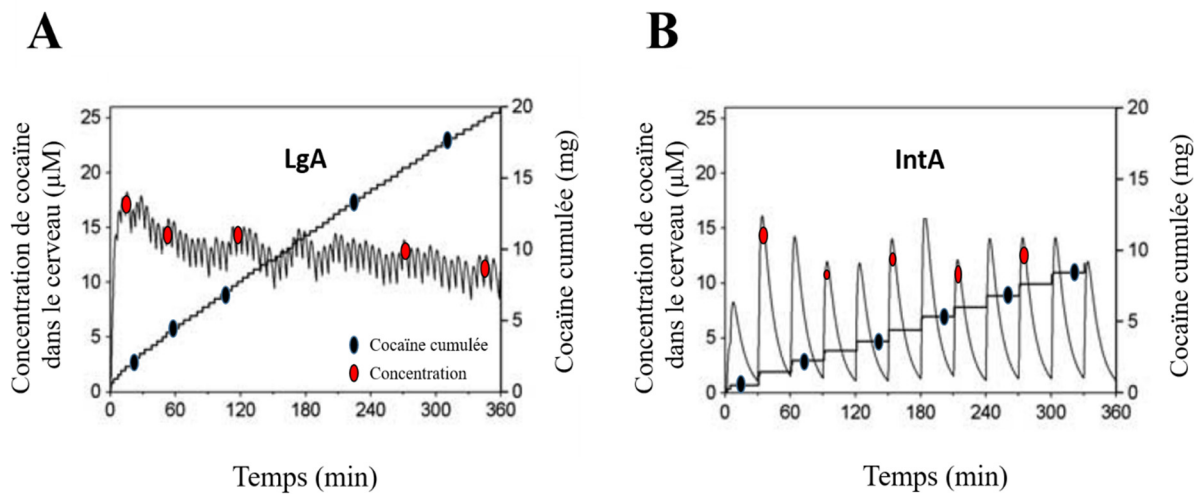


Figure 57. Modélisation de la concentration de cocaïne dans le cerveau, et de la prise cumulée, en fonction du protocole de renforcement utilisé
Adapté de (Zimmer et al., 2012)

Le modèle IntA va, à l'inverse du LgA, provoquer une sensibilisation des effets de la cocaïne, au niveau neurobiologique et comportemental (Calipari et al., 2013). En effet, l'IntA va entraîner une augmentation de l'effet inhibiteur de la cocaïne sur le DAT, une augmentation de la libération dopaminergique et de l'activité locomotrice induite par la drogue (Calipari et al., 2013; Calipari et al., 2015; Allain et al., 2017). Par ailleurs, cette sensibilisation est due au patron de consommation, et non à la quantité totale de cocaïne consommée. Ces résultats sont en accord avec de précédentes études montrant que des injections i.p. ou une infusion continue de cocaïne, vont respectivement augmenter ou diminuer l'effet inhibiteur de la drogue sur le DAT (Izenwasser and Cox, 1990, 1992).

En outre, alors que les animaux exposés à l'IntA ont une consommation de cocaïne beaucoup plus faible que ceux exposés au LgA, ils démontrent une motivation à s'auto-

administrer la cocaïne plus importante que les rats du groupe LgA (Zimmer et al., 2012). Une étude récemment publiée a montré de surcroît, que des rats exposés à l'IntA démontrent :

- une augmentation progressive de leur consommation de cocaïne (phénomène d'escalade);
- une augmentation de la motivation à s'auto-administrer la drogue;
- une résistance à la punition élevée;
- une recherche de cocaïne persistante durant les phases où la drogue n'est pas disponible;
- une vulnérabilité à la rechute accrue (Kawa et al., 2016).

6.1. Effet de la NAC en fonction du protocole de renforcement utilisé

Au cours de cette thèse, nous avons évalué l'effet d'une administration aiguë de NAC chez des rats ayant été soumis au LgA ou à l'IntA. Bien que la NAC ait diminué la motivation des rats à s'auto-administrer la cocaïne chez les deux groupes de rats, les données démontrent que les rats ayant été soumis à l'IntA sont plus sensibles à ce médicament. En effet, la dose de 30 mg/kg de NAC est suffisante pour réduire de façon significative la motivation des animaux IntA, alors qu'elle n'altère pas la motivation chez les rats LgA. De plus, toutes les doses de NAC ont diminué les appuis sur le levier inactif chez les rats IntA, alors qu'elles n'ont pas eu d'effet significatif sur ce paramètre dans le groupe LgA. Cette sensibilité accrue peut s'expliquer par le fait que le modèle IntA entraîne un gain de fonction des récepteurs mGluR2/3 au sein du Nacc, alors qu'il n'en n'est pas de même pour le modèle LgA (Hao et al., 2010; Allain et al., 2017). Ainsi, la libération du glutamate non-synaptique provoquée par la NAC activerait de façon plus

efficace les récepteurs mGluR2/3 chez les rats du groupe IntA. Néanmoins, le taux de consommation de cocaïne a diminué chez les rats du groupe LgA, alors qu'il est resté inchangé dans le groupe IntA (**Tableau XI**).

Doses de NAC	Motivation		Taux de consommation		Activité locomotrice		Appuis inactif	
	LgA	IntA	LgA	IntA	LgA	IntA	LgA	IntA
NAC 30	Ø	↓	↓	Ø	Ø	↓	Ø	↓
NAC 60	↓	↓	↓	Ø	↓	↓	Ø	↓
NAC 90	Ø	↓	↓	Ø	↓	Ø	Ø	↓

Tableau XI. Comparaison entre l'effet de la NAC sur l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne, en fonction du modèle animal utilisé
 Ø: pas d'effet

Nos études ont aussi démontré qu'une administration chronique de NAC durant l'IntA va diminuer la consommation de cocaïne, et créer une tolérance aux effets psychomoteurs de cette drogue. Tel que nous l'avons indiqué dans la section 4.2, ces données vont à l'encontre de la littérature existante montrant qu'un traitement chronique à la NAC durant le LgA n'altère pas la consommation de cocaïne (Madayag et al., 2007; Kau et al., 2008; Ducret et al., 2016).

Ainsi, en fonction du modèle animal choisi :

- la cocaïne entraînera des neuroadaptations différentes, que ce soit d'un point de vue neurobiologique ou comportemental,
- un traitement à la NAC sera plus ou moins efficace pour traiter l'addiction à la cocaïne.

Un modèle animal ne représentera jamais de façon exacte la consommation d'un toxicomane. Néanmoins, l'ensemble de ces résultats démontrent que l'utilisation du protocole de renforcement se rapprochant le plus fidèlement du patron de consommation humain favoriserait la transition d'une consommation récréative vers l'addiction, en augmentant

notamment les propriétés renforçantes de la drogue. Nous appuyant sur ces différents arguments, pour ce travail de doctorat, nous avons alors fait le choix de privilégier l'IntA, qui est d'un point de vue clinique plus pertinent que le LgA.

Il convient cependant de souligner que l'IntA est un protocole très récent, et qu'il serait nécessaire à l'avenir de comparer d'un point de vue neurobiologique, l'ensemble des similitudes et des différences existant avec le modèle LgA, notamment au niveau de l'homéostasie glutamatergique.

7. La sensibilisation psychomotrice

Tel que nous l'avons évoqué dans l'**introduction générale**, une administration non-contingente répétée de psychostimulants tels que la cocaïne, va entraîner une augmentation progressive de l'activité locomotrice de l'animal. Il s'agit du phénomène de sensibilisation comportementale, aussi appelé sensibilisation psychomotrice ou tolérance inverse (Stewart and Badiani, 1993). Ce phénomène peut persister des mois, voire des années après l'arrêt de la drogue (Paulson et al., 1991). Il a été proposé que les neuroadaptations régissant la sensibilisation comportementale chez les rongeurs sont les mêmes que celles qui sous-tendent les effets de récompense, et la rechute pour la drogue (Robinson and Berridge, 1993; Robinson and Berridge, 2008). Ainsi, la capacité d'une drogue à produire une sensibilisation de l'activité locomotrice, reflèterait sa capacité à sensibiliser le système de récompense (Allain et al., 2015). Cette hypothèse est principalement basée sur le fait qu'une administration répétée de psychostimulants va hypersensibiliser les neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique; ces neurones faisant partie intégrante du circuit de la récompense (Vanderschuren and Kalivas, 2000). En effet, l'administration répétée de cocaïne, d'amphétamine, de nicotine et de morphine, va augmenter la libération de dopamine au sein du Nacc (Robinson et al., 1988; Johnson and Glick, 1993; Parsons and Justice, 1993; Kalivas and Duffy, 1995). Néanmoins, tout comme pour la recherche de cocaïne, la dérégulation de l'homéostasie glutamatergique joue un rôle fondamental dans le développement et l'expression de la sensibilisation psychomotrice.

7.1. Rôle du glutamate dans la sensibilisation psychomotrice

C'est à la fin des années 1980 que des études ont démontré pour la première fois que la sensibilisation psychomotrice induite par de la cocaïne était bloquée par le MK 801, un antagoniste aux récepteurs NMDA, et que l'infusion d'antagonistes aux récepteurs glutamatergiques ionotropiques réduisait l'effet psychostimulant de la cocaïne (Karler et al., 1989; Pulvirenti et al., 1989, 1991; Witkin, 1993). Il a par la suite été montré que l'hypersensibilité des neurones dopaminergiques de l'ATV induite par la cocaïne, était causée par l'amélioration de l'excitabilité glutamatergique de ces derniers (White et al., 1995). En effet, l'administration répétée de cocaïne entraîne un gain de fonction des récepteurs AMPA situés sur les neurones à dopamine de l'ATV (Zhang et al., 1997). À l'instar de ces résultats, une administration répétée d'AMPA dans l'ATV augmente l'hyperactivité locomotrice induite par la cocaïne (Dunn et al., 2005). Par ailleurs, l'administration répétée de cocaïne, tout comme l'auto-administration, entraîne la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate, du transporteur GLT-1, et la diminution du niveau basal de glutamate dans le Nacc (Hotsenpiller et al., 2001; Baker et al., 2002; Baker et al., 2003), alors qu'une réexposition à la drogue va provoquer une libération excessive de glutamate dans cette région (Pierce et al., 1996; Moran et al., 2005). En outre, il convient de souligner que bloquer cette libération excessive de glutamate en lésant les neurones du CPF atténue à la fois l'induction de la sensibilisation, et la recherche de cocaïne (Tzschentke and Schmidt, 1998; Li et al., 1999; Tzschentke and Schmidt, 2000; McFarland et al., 2003).

7.2. Relation entre sensibilisation psychomotrice et addiction

D'un point de vue comportemental, la sensibilisation psychomotrice facilite l'acquisition de l'auto-administration ainsi que la préférence de place conditionnée; elle augmente aussi l'effort que les animaux sont prêts à fournir afin de consommer de la drogue (Lett, 1989; Vezina et al., 2002; Vezina, 2004; Ward et al., 2006). Il a notamment été montré que des molécules capables d'entraîner un rétablissement de la recherche de cocaïne après une période d'extinction, produisent également une sensibilisation comportementale chez les mêmes animaux, alors que les molécules ne produisant pas de rechute n'entraînent pas non plus de sensibilisation comportementale (De Vries et al., 1998; De Vries et al., 2002). A contrario, des molécules capables de diminuer la recherche de cocaïne diminuent également le phénomène de sensibilisation comportementale. C'est notamment le cas de la NAC. Madayag et al (2007) ont démontré qu'un traitement chronique à la NAC empêche le développement de la sensibilisation psychomotrice (Madayag et al., 2007). Cependant, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la sensibilisation psychomotrice.

7.3. Effet d'une administration aiguë de NAC sur l'expression de la sensibilisation locomotrice induite par une administration répétée de cocaïne

La mise en place de la sensibilisation psychomotrice peut être divisée en deux phases distinctes : l'induction (ou le développement), et l'expression de la sensibilisation. L'induction de la sensibilisation correspond aux neuroadaptations se produisant immédiatement après

l'exposition à la drogue, tandis que l'expression de la sensibilisation représente les neuroadaptations à long-terme qui se produisent après une exposition répétée à la drogue (Kalivas and Stewart, 1991). Au niveau neuroanatomique, l'induction dépend essentiellement de l'ATV, alors que l'expression de la sensibilisation dépend du noyau accumbens (Kalivas and Stewart, 1991; Kalivas et al., 1993; Vanderschuren and Kalivas, 2000).

En outre, alors qu'il est maintenant bien connu qu'un traitement chronique à la NAC protège le cerveau des neuroadaptations induites par la cocaïne telles que la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate et du transporteur GLT-1, nous avons cherché à savoir quels seraient les effets d'une administration aiguë de NAC sur l'activité locomotrice, chez des animaux déjà sensibilisés à la cocaïne.

En se basant premièrement, sur l'idée que les neuroadaptations conduisant à la sensibilisation psychomotrice sont les mêmes que celles induisant une motivation excessive pour la drogue (Robinson and Berridge, 1993; De Vries et al., 1998; Robinson and Berridge, 2008; Allain et al., 2017), et deuxièmement, sur le fait que nos études ont montré qu'une administration aiguë de NAC diminuait l'expression de la motivation pour la cocaïne (**étude 1- expérience 1**), nous avons émis l'hypothèse que cette molécule diminuerait également l'expression de la sensibilisation psychomotrice.

Pour réaliser cette étude, nous avons tout d'abord induit la sensibilisation psychomotrice en injectant 20 mg/kg de cocaïne pendant cinq jours, à raison d'une injection par jour. Il s'agit d'un protocole connu pour induire une sensibilisation psychomotrice (Heidbreder et al., 1995; Heidbreder et al., 1996; Morani et al., 2012). Cependant, contrairement aux études précédemment citées, les animaux n'ont pas été remis dans leurs cages d'hébergement après les injections. En effet, l'activité locomotrice a été mesurée immédiatement après chaque injection

de cocaïne, et cela durant une heure. Nous avons fait ce choix car de nombreuses études ont montré que l'administration répétée de cocaïne, dans un environnement autre que la cage d'hébergement, entraîne une sensibilisation psychomotrice beaucoup plus importante (Badiani et al., 1995; Anagnostaras and Robinson, 1996; Badiani and Robinson, 2004; Mattson et al., 2008). En effet, lorsque la drogue est administrée de façon régulière dans un environnement précis, une sensibilisation psychomotrice robuste se développe lorsque cette drogue est à nouveau administrée dans le même environnement; ce phénomène est appelé la sensibilisation contexte-dépendante (Anagnostaras and Robinson, 1996).

Durant la phase d'induction de la sensibilisation, les rats ayant reçu de la cocaïne présentent une activité ambuloire, non-ambuloire et verticale, plus importante que les rats ayant reçu le solvant. Par ailleurs, l'activité ambuloire des animaux ayant reçu la cocaïne, a progressivement augmenté, alors que les activités non-ambuloire et verticale sont restées stables durant les cinq jours de traitement. Ce résultat nous indique alors que ces animaux ont bien été sensibilisés à la cocaïne. Puis, après sept jours de sevrage, nous avons étudié l'effet de la NAC sur l'expression de la sensibilisation psychomotrice. Pour cela, les animaux ont reçu une injection de NAC (60 mg/kg), ou de solution saline, trois heures avant une injection de cocaïne à 15 mg/kg. Cet intervalle de trois heures a été utilisé afin de rester dans les mêmes conditions d'injection que **l'expérience 1**. Les résultats de cette étude démontrent que la NAC atténue l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par la cocaïne. En effet, chez les rats sensibilisés à la cocaïne, la NAC a diminué l'activité ambuloire, sans affecter les activités non-ambuloire et verticale. Ce résultat nous précise donc que l'atténuation de la sensibilisation provoquée par la NAC, n'est due qu'à la diminution de l'effet psychostimulant de la drogue, et non à l'augmentation de tout autre mouvement (tel que de la stéréotypie),

pouvant interférer avec l'activité ambulatoire. En outre, il importe aussi de souligner que la NAC n'a pas affecté l'hyperactivité locomotrice induite par la cocaïne chez les rats n'ayant pas été préalablement sensibilisés à la drogue. Ce résultat confirme à nouveau les données obtenues lors de nos précédentes expériences, et celles d'autres équipes, montrant que la NAC n'entraîne pas de perturbations motrices saillantes (Madayag et al., 2007; Murray et al., 2012a).

Il est fort possible que d'un point de vue neurobiologique, la NAC atténue l'expression de la sensibilisation psychomotrice en agissant sur les mêmes circuits neuronaux qui sous-tendent à la fois la vulnérabilité à la rechute et la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne. Dans ce cas de figure, on peut alors supposer que la NAC, en rétablissant la libération non-synaptique de glutamate via son action sur l'échangeur cystine/glutamate, entraîne la stimulation des récepteurs mGluR2/3 au sein du Nacc. Ces récepteurs qui, une fois stimulés, vont inhiber la libération synaptique de glutamate en provenance du CPF; cette libération excessive étant connue pour provoquer la rechute et l'expression de la sensibilisation psychomotrice. En accord avec cette hypothèse, une étude a montré que l'administration d'un agoniste aux récepteurs mGluR2/3 diminue l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par la cocaïne (Xie and Steketee, 2009). À l'inverse, l'utilisation d'un antagoniste aux mGluR2/3s, ainsi que l'utilisation de souris KO pour le gène mGluR2, augmentent l'expression de la sensibilisation psychomotrice (Morishima et al., 2005; Yoon et al., 2008).

En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative entre les groupes de rats ayant été préalablement sensibilisés à la cocaïne. Ce résultat démontre qu'une injection aigue de NAC à 60 mg/kg n'est pas suffisante pour bloquer complètement l'expression de la sensibilisation psychomotrice. Ce résultat suggère donc que la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate est nécessaire à l'expression de la sensibilisation psychomotrice, mais ne peut

expliquer à elle seule cette sensibilisation. Il se pourrait également que la dose de 60 mg/kg de NAC ne soit pas suffisante pour bloquer complètement l'expression de la sensibilisation psychomotrice. Il serait alors nécessaire de réaliser une expérience similaire en augmentant la dose de NAC.

L'ensemble de ces résultats corrobore donc notre hypothèse de départ; à savoir qu'une administration aiguë de NAC diminue à la fois l'expression de la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne et l'expression de la sensibilisation comportementale induite par cette même drogue. Cette étude confirme par ailleurs l'idée que les changements du cerveau qui sous-tendent les effets psychomoteurs de la drogue sont en grande partie les mêmes que ceux responsables des propriétés motivationnelles de celle-ci (Robinson and Berridge, 1993; De Vries et al., 1998; De Vries et al., 2002).

8. Effet d'une administration aiguë de NAC sur le seuil de récompense

L'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse démontre que la NAC a la capacité d'atténuer les effets récompensants de la cocaïne. Nous avons en effet montré pour la première fois que la NAC réduit la consommation et la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Forts de cette découverte, nous avons pris l'option d'évaluer directement l'impact de la NAC sur le seuil de récompense du cerveau. Pour cela nous avons utilisé la technique de l'autostimulation intracérébrale (ASI). Il s'agit d'une technique permettant d'étudier l'effet de variables indépendantes (dans notre cas il s'agit de la NAC et de la cocaïne), sur le signal de récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale. Pour réaliser cette expérience, des rats ont tout d'abord été entraînés à appuyer sur un levier afin de s'auto-administrer des stimulations électriques au sein de l'hypothalamus latéral. L'hypothalamus latéral est le site de stimulation le plus utilisé lors d'expériences d'ASI. En effet, la stimulation de cette région provoque une acquisition rapide de l'ASI, ainsi qu'un taux de réponse élevé, qui est de surcroît très peu contaminé par des effets moteurs non-spécifiques (Negus and Miller, 2014). Une fois le comportement d'autostimulation acquis, nous avons évalué l'effet d'une administration de cocaïne et de NAC sur le seuil de récompense grâce au paradigme du déplacement de la courbe (*curve-shift paradigm*). Tel qu'indiqué dans le chapitre 1.4.3 de l'introduction générale, il s'agit d'une technique développée par Edmonds et Gallistel (1974), permettant d'obtenir une mesure quantitative fiable de la récompense induite par la stimulation électrique (Edmonds and Gallistel, 1974). Pour ce faire, chaque jour de test était composé de deux sessions d'ASI (sessions pré et post-traitement). Immédiatement après la première session, les rats ont reçu une

injection de NAC ou de solvant, suivie trois heures plus tard d'une injection de cocaïne ou de solvant. La seconde session d'ASI a été lancée juste après la seconde injection.

Les résultats de cette étude démontrent premièrement que la cocaïne entraîne un déplacement de la courbe F/R vers la gauche par rapport à la courbe F/R prétraitement. La cocaïne diminue alors le seuil de récompense M50. En d'autres termes, la cocaïne amplifie le signal de récompense induit par la stimulation électrique; les rats produisent donc une réponse opérante à de plus faibles fréquences de stimulation, d'où le déplacement de la courbe F/R vers la gauche. Ces résultats corroborent le fait que les drogues d'abus, tels que l'amphétamine et la cocaïne, ont la capacité d'amplifier le signal de récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale (Wise, 1996). Il a notamment été montré que l'amphétamine et la cocaïne augmentent la motivation des animaux à s'auto-administrer des stimulations électriques, à l'aide d'un protocole à ratio progressif (Depoortere et al., 1999; Wellman et al., 2008).

Sur l'ensemble des rats testés, la dose de cocaïne utilisée dans notre étude (4 mg/kg), a diminué le seuil de récompense d'environ 25%. Ces résultats sont en accord avec de précédentes études montrant qu'une dose de 4 mg/kg de cocaïne provoque une diminution du seuil de récompense de 25 à 30% (Bauco and Wise, 1997; Ranaldi et al., 1997).

Nos résultats démontrent également qu'une injection de NAC seule, ne modifie pas le signal de récompense induit par la stimulation électrique intracérébrale. En effet, aucune différence significative n'a été révélée entre les traitements Solvant-Solvant et NAC-Solvant. La NAC n'induit donc pas d'anhédonie. À première vue, ce résultat peut paraître surprenant en se basant sur le fait que la NAC a la capacité d'activer de façon indirecte les récepteurs mGluR2/3. Parallèlement, plusieurs études démontrent qu'activer les récepteurs mGluR2/3 avec différents agonistes, chez des rats naïfs à toute drogue, provoque une diminution de l'effet de

récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale, et par conséquent de l'anhédonie (Harrison et al., 2002; Liechti and Markou, 2007; Jin et al., 2010). Ces récepteurs jouent donc un rôle important dans le circuit de la récompense. Néanmoins il a été montré que l'injection de 6, 60 ou 600 mg/kg de NAC chez des rats naïfs à la cocaïne, ne modifie pas le niveau basal de glutamate au sein du noyau accumbens (Baker et al., 2003). Ainsi, ces résultats suggèrent que la NAC n'activerait pas les récepteurs mGluR2/3, chez des individus ayant une homéostasie glutamatergique normale. En se basant sur cette dernière observation, il n'est pas étonnant que nous n'ayons pas trouvé d'effet de la NAC sur le signal de récompense.

Par ailleurs, la NAC n'a pas eu d'effet sur l'amplification du signal de récompense induit par l'administration de cocaïne. Ce résultat suggère que, contrairement à nos études d'auto-administration, la NAC ne diminue pas les effets récompensants de la cocaïne. Cette disparité existant entre nos résultats d'auto-administration et d'autostimulation peut s'expliquer par l'exposition à la cocaïne de chacun des groupes. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné au cours de ce travail, une administration chronique de cocaïne, qu'elle soit active ou passive, provoque la diminution du niveau basal de glutamate au sein du noyau accumbens. La NAC agit alors en rétablissant entre-autre le niveau de glutamate extracellulaire. Cependant, les rats ayant été soumis à l'autostimulation n'ont pas été exposés de façon répétée à la cocaïne. En effet, alors que les rats s'auto-administrant la drogue ont été exposés à la cocaïne de façon répétée durant au moins deux mois, les rats de l'ASI n'ont reçu que deux injections de cocaïne à 4 mg/kg, séparées l'une de l'autre de 4 à 16 jours. Les neuroadaptations conduisant à la diminution du niveau basal de glutamate, telles que la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate, n'ont pas eu le temps de se mettre en place. Il n'est donc pas surprenant que la NAC n'ait pas affecté l'amplification de la récompense induit par une injection de cocaïne. Il serait judicieux à l'avenir

de compléter cette étude avec une expérience similaire à celle-ci, mais avec des rats ayant préalablement été exposés à la cocaïne. Il est à supposer que dans ces conditions, la NAC soit capable de diminuer l'amplification de la récompense provoquée par la cocaïne.

Aucun des traitements utilisés au cours de cette expérience n'a altéré la réponse maximale des animaux durant l'ASI. La réponse maximale étant un indice de la capacité de l'animal à produire une réponse, ce résultat démontre une fois de plus que la NAC ne provoque aucune perturbation motrice saillante.

Dans le chapitre suivant, nous discuterons de manière plus générale du rôle de l'homéostasie glutamatergique dans l'effet de récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale.

9. Rôle du glutamate dans l'ASI

Il est maintenant bien connu que la dopamine est le neurotransmetteur principal impliqué dans la modulation de la récompense induite par une stimulation électrique intracérébrale. En effet, il a été rapporté que la stimulation électrique intracérébrale augmentait la transmission dopaminergique au sein du Nacc (Nakahara et al., 1989a; Nakahara et al., 1989b; You et al., 2001). En outre, plusieurs études démontrent que les drogues d'abus (telles que la cocaïne, l'amphétamine, la nicotine et l'héroïne), ayant la capacité commune d'augmenter la transmission dopaminergique, diminuent le seuil de récompense (indice M50) (Di Chiara and Imperato, 1988; Wise, 1996). Autrement dit, ces drogues amplifient le signal de récompense induit par la stimulation électrique. De plus, une étude utilisant le GBR-12909, un bloqueur sélectif du transporteur à dopamine DAT, indique que cette molécule a le même effet amplificateur sur l'effet de récompense que la cocaïne (Maldonado-Irizarry et al., 1994). Ce dernier résultat suggère que la cocaïne diminue l'indice M50 via son action sur le transporteur DAT, et non par son activité au niveau des transporteurs noradrénergiques et sérotoninergiques.

Il convient toutefois de souligner que le glutamate, étant en interaction permanente avec le système dopaminergique mésocorticolimbique, joue également un rôle primordial dans la récompense induite par une stimulation électrique intracérébrale. Il a été montré premièrement qu'une stimulation électrique de l'hypothalamus latéral (site de stimulation que nous avons utilisé dans notre étude), entraîne une libération de glutamate au sein de l'ATV (You et al., 2001). Une étude récente d'optogénétique a de surcroît démontré qu'activer des neurones glutamatergiques issus de raphé dorsal, et projetant sur l'ATV, entraîne via les récepteurs AMPA, une libération de dopamine au sein du Nacc, une réponse instrumentale des animaux, et la mise en place d'une préférence conditionnée (Qi et al., 2014). En accord avec les résultats

ci-dessus, il a été montré dans notre laboratoire que bloquer les récepteurs AMPA de l'ATV avec du NBQX, un antagoniste compétitif AMPA/kainate, entraîne la réduction dose-dépendante de l'effet de récompense induit par une stimulation électrique du mésencéphale postérieur (Ducrot et al., 2013).

9.1. Récepteurs NMDA

De nombreuses études se sont intéressées aux rôles que pouvaient jouer les récepteurs NMDA dans la récompense. Certaines études ont montré qu'activer les récepteurs NMDA de l'ATV entraînait une libération de dopamine au sein du Nacc, et stimulait l'activité locomotrice des animaux (Karreman et al., 1996; Kretschmer, 1999). Cependant, d'autres études rapportent au contraire que bloquer les récepteurs NMDA augmentait la transmission dopaminergique et l'activité locomotrice des rats (Narayanan et al., 1996; Mathe et al., 1998; Cornish et al., 2001). Parallèlement, des études ont montré que bloquer les récepteurs NMDA pouvait soit amplifier soit atténuer l'effet de récompense induit par une stimulation électrique (Carlezon and Wise, 1993; Kenny et al., 2003a; Hillhouse et al., 2014). Cette différence peut s'expliquer par le fait qu'au sein de l'ATV, il existe plusieurs types de neurones possédant des récepteurs NMDA, dont les neurones dopaminergiques et les interneurones GABAergiques. Les interneurones GABAergiques exercent un fort tonus inhibiteur sur les neurones dopaminergiques (Grace et al., 2007). Ainsi, le glutamate activerait la transmission dopaminergique en agissant directement sur les neurones à dopamine de l'ATV, et l'inhiberait en activant les interneurones GABAergiques. Par ailleurs, il est important de préciser qu'il existe plusieurs sous types de récepteurs NMDA. En effet, les récepteurs NMDA sont des hétérotétramères composés obligatoirement de deux sous unités GluN1, et de deux autres sous unités qui peuvent être des

GluN2 (A,B,C,D), et des GluN3. Des études effectuées dans notre laboratoire ont démontré que le PPPA et le R-CPP, des antagonistes NMDA spécifiques aux sous-unités GluN2A, provoquent une amplification de l'effet de récompense induit par une stimulation électrique (Bergeron and Rompré, 2013; Hernandez et al., 2015; Hernandez et al., 2016). Ces résultats suggèrent que les neurones GABAergiques seraient composés de récepteurs NMDA comprenant des GluN2As alors que les récepteurs NMDA responsables de la récompense seraient dépourvus de GluN2A, et GluN2B.

Il est intéressant de noter qu'une période de sevrage à la cocaïne est associée à la diminution de l'effet de récompense induit par une stimulation électrique (D'Souza and Markou, 2010). En outre, ce sevrage est aussi associé à une *upregulation* des sous-unités GluN2A au sein de l'ATV (D'Souza and Markou, 2010). En se basant sur le fait que dans l'ATV, ce soit des neurones GABAergiques qui possèdent des récepteurs NMDA contenant des sous-unités GluN2A, il est possible d'émettre l'hypothèse que l'augmentation du seuil de récompense induit par un sevrage à la cocaïne, est due à l'augmentation du tonus inhibiteur qu'exercent ces neurones, sur les neurones dopaminergiques.

9.2. Récepteurs métabotropiques

Les récepteurs métabotropiques sont aussi importants dans la modulation de la récompense. Comme nous l'avons vu dans le **chapitre 8**, l'activation des récepteurs mGluR2/3 atténue l'effet de récompense produit par une stimulation électrique (Harrison et al., 2002; Liechti and Markou, 2007; Jin et al., 2010). Ces résultats suggèrent que les agonistes aux mGluR2/3s provoquent une anhédonie (Markou and Koob, 1992). Il a donc été proposé que l'atténuation de la vulnérabilité à la rechute et de la motivation pour la cocaïne, provoquée par

ces agonistes, ne soit pas due à la diminution spécifique des propriétés renforçantes de la drogue, mais plutôt à l'expression de l'anhédonie générale induite par la stimulation des mGluR2/3s (Jin et al., 2010).

De la même façon, bloquer les récepteurs mGluR5 atténue à la fois l'effet de récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale (Harrison et al., 2002; Kenny et al., 2003a; Kenny et al., 2005; Cleva et al., 2012), et la vulnérabilité à la rechute pour des substances telles que la cocaïne, l'héroïne, la nicotine et l'alcool (Cowen et al., 2005; Kenny et al., 2005; Adams et al., 2008; Cleva and Olive, 2012).

Ainsi, diminuer la transmission glutamatergique, soit en stimulant les récepteurs mGluR2/3, soit en bloquant les récepteurs mGluR5, va atténuer le signal de récompense induit par une stimulation électrique intracérébrale.

Il s'avère important de rappeler que la NAC agit de façon indirecte sur les récepteurs mGluR2/3 et mGluR5 (à forte dose). Par conséquent, malgré le fait que nous n'ayons pas observé d'effet de la NAC sur l'ASI chez des rats naïfs à la cocaïne, il est fort possible que la diminution de la consommation et de la motivation pour la drogue observée dans nos études, soit engendrée par l'anhédonie provoquée par la stimulation des récepteurs mGluR2/3.

9.3. Transporteur GLT-1

Le transporteur GLT-1, situé sur les cellules gliales est un élément majeur de l'homéostasie glutamatergique. En effet, cette protéine est responsable de 90% de la recapture totale du glutamate dans l'espace extracellulaire (Haugeto et al., 1996). Par ailleurs, les troubles dépressifs majeurs, dont l'un des principaux symptômes est l'anhédonie, sont associés à une

perte de cellules gliales, et à la désensibilisation des transporteurs GLT-1, dans des régions du cerveau impliquées dans le système de récompense, telles que le CPF et l'amygdale (Bechtholt-Gompf et al., 2010; John et al., 2012). Un laboratoire travaillant sur les troubles de l'humeur, s'est alors intéressé au rôle que jouait ce transporteur sur l'anhédonie. Leurs résultats démontrent qu'inhiber la fonction du transporteur GLT-1 au sein du CPF et de l'amygdale, avec de l'acide dihydrokainique (DHK), entraîne à faible dose une diminution du signal de récompense induit par une stimulation électrique, et bloque complètement le comportement d'autostimulation à forte dose (Bechtholt-Gompf et al., 2010; John et al., 2012). Ces données démontrent ainsi l'importance de cette protéine dans le système de récompense du cerveau.

9.4. Relation entre addiction et dépression

Le fait d'avoir mentionné ci-dessus des recherches sur les troubles de l'humeur n'est pas anodin. En effet, l'addiction à la drogue et la dépression partagent un certain nombre de caractéristiques communes, que ce soit d'un point de vue comportemental ou neurobiologique (Daley et al., 2006). Par exemple, les toxicomanes en période de sevrage pour des psychostimulants tels que la cocaïne, vont ressentir des symptômes dépressifs comme de l'anhédonie, un état dysphorique, ainsi qu'une augmentation de l'anxiété et de l'irritabilité (D'Souza and Markou, 2010). En recherche préclinique, les animaux en sevrage de cocaïne développent, tout comme les modèles animaux de dépression, de l'anhédonie telle que mesurée au moyen de l'ASI ; c'est-à-dire que le sevrage à la cocaïne et la dépression vont atténuer considérablement l'effet de récompense induit par une stimulation électrique (Slattery et al., 2007).

D'un point de vue neurobiologique, l'addiction à la cocaïne et la dépression provoquent toutes les deux la désensibilisation du transporteur au glutamate GLT-1. En outre, nous venons de voir que la perte de la protéine GLT-1 est en partie responsable de l'anhédonie. Les théories sur le renforcement négatif que sont les processus opposants et la dérégulation homéostatique, stipulent de surcroît que la motivation à consommer de la drogue serait causée par l'émergence d'un état émotionnel négatif, comprenant l'anhédonie. Il est alors possible qu'un traitement chronique à la NAC diminue la vulnérabilité à la rechute (Reissner et al., 2015), et la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne (cette thèse : **étude 1-expérience 3**) en atténuant le phénomène d'anhédonie induit par une période de sevrage, via la restauration du transporteur GLT-1 (Reissner et al., 2015; Ducret et al., 2016). Cette hypothèse est appuyée par le fait que des études précliniques et cliniques ont démontré un effet antidépresseur de la NAC (Berk et al., 2008a; Ferreira et al., 2008; Magalhaes et al., 2011; Smaga et al., 2012; Berk et al., 2014).

10. Différence entre une administration de cocaïne active et passive

Durant nos expériences, nous avons utilisé deux méthodes d'administration de cocaïne : une méthode d'administration volontaire ou active (que l'on appelle aussi administration contingente), et une méthode d'administration passive (administration non-contingente) durant laquelle j'ai effectué moi-même les injections de cocaïne. Dans ce chapitre, nous discuterons des différences existant entre ces deux méthodes d'administration. Un accent particulier sera mis sur les neuroadaptations glutamatergiques se produisant avec ces deux méthodes. Pour finir, nous évoquerons la possibilité de combiner une administration active aux expériences de sensibilisation psychomotrice, et d'ASI.

Jusqu'à la fin des années 1990, les études s'intéressant à la neuroplasticité induite par les drogues d'abus, s'étaient concentrées principalement sur les effets d'une administration répétée de drogue effectuée par l'expérimentateur. C'est le cas de la sensibilisation psychomotrice, qui était jusqu'à lors le modèle animal le plus utilisé pour étudier les changements provoqués par l'usage répété drogue, notamment au niveau de l'homéostasie dopaminergique et glutamatergique (Kalivas and Stewart, 1991; Vanderschuren and Kalivas, 2000). Ainsi, grâce à ce protocole, les chercheurs ont pu étudier les effets pharmacologiques directs des drogues sur le cerveau. Néanmoins, lorsque la drogue est administrée de façon passive, un bon nombre de processus cognitifs faisant partie des comportements addictifs ne sont pas pris en compte (Jacobs et al., 2003). C'est par exemple le cas de l'apprentissage, de la volonté à consommer la drogue, ou encore de l'impulsivité. Ainsi, les neuroadaptations induites par une exposition chronique à une drogue diffèrent en fonction d'une administration active (auto-administration),

ou passive. Par exemple, chez des rats consommant de la cocaïne de façon active, la libération de dopamine au sein du Nacc sera plus importante que chez des rats recevant la drogue de façon passive (Hemby et al., 1997; Lecca et al., 2007).

Au niveau de l'homéostasie glutamatergique un grand nombre de récepteurs AMPA-CP est adressé au sein du noyau accumbens durant une période de sevrage chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne, améliorant ainsi l'excitabilité des neurones épineux moyen au glutamate, alors que ce n'est pas le cas chez les animaux recevant des injections non-contingentes de cocaïne (McCutcheon et al., 2011). Les récepteurs métabotropiques sont aussi affectés différemment en fonction d'une administration active ou passive de cocaïne. En effet, une administration passive répétée de cocaïne, effectuée par l'expérimentateur, va provoquer une perte de fonction des récepteurs mGluR2/3 au sein du noyau accumbens et du CPF (Xi et al., 2002; Ghasemzadeh et al., 2009; Xie and Steketee, 2009). Cette perte de fonction est due à la fois à la surexpression de la protéine AGS-3, qui va séquestrer le complexe $G_{i\alpha}$ et ainsi bloquer l'action de la protéine G_i (Bernard et al., 2001), et à la phosphorylation du récepteur mGluR2/3 diminuant le couplage à sa protéine G_i (Xi et al., 2002). À l'inverse, chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne, on observe un gain de fonction des récepteurs mGluR2/3 notamment dans le CPF et le noyau accumbens (Hao et al., 2010; Allain et al., 2017). L'activation des récepteurs mGluR2/3 étant connue pour diminuer l'expression de la sensibilisation psychomotrice, ainsi que la recherche et la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne, il est surprenant qu'un gain de fonction de ces récepteurs soit associé à une motivation excessive pour la drogue (Hao et al., 2010; Allain et al., 2017). Il faut cependant garder en mémoire le fait que les récepteurs mGluR2/3 sont activés par le glutamate non-synaptique libéré par l'échangeur cystine/glutamate (Baker et al., 2002). Or, comme nous l'avons vu

précédemment, une exposition chronique à la cocaïne, qu'elle soit active ou passive, entraîne la désensibilisation de l'échangeur cystine/glutamate, ce qui provoque par conséquent la perte du tonus glutamatergique s'exerçant sur les récepteurs mGluR2/3 (Pierce et al., 1996; Hotsenpiller et al., 2001; Baker et al., 2003; McFarland et al., 2003; Madayag et al., 2007). Ainsi, malgré ce gain de fonction chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne, les récepteurs mGluR2/3 ne peuvent être activés.

10.1. Les voies d'administration : l'importance de la vitesse

L'une des principales différences existant entre l'auto-administration et l'injection passive de cocaïne par l'expérimentateur, est la voie d'administration. Durant l'auto-administration, les animaux reçoivent la drogue généralement en intraveineuse (i.v), alors que l'expérimentateur l'injecte le plus souvent en intrapéritonéale (i.p). Or, il est maintenant bien connu que les injections i.v délivrent la drogue beaucoup plus rapidement au cerveau que les injections i.p (**Figure 58**). Il a notamment été montré qu'une administration rapide de cocaïne :

- favorise le développement de la sensibilisation psychomotrice (Samaha et al., 2002; Samaha et al., 2004);
- augmente les effets récompensants de la cocaïne (Nomikos and Spyraiki, 1988);
- augmente la consommation et la motivation à s'auto-administrer de la cocaïne (Wakabayashi et al., 2010; Minogianis et al., 2013; Bouayad-Gervais et al., 2014; Allain et al., 2017).

En outre, d'un point de vue neurobiologique, une administration rapide de cocaïne entraîne :

- une activité neuronale plus importante au niveau du circuit mésocorticolimbique, notamment dans le Nacc, le CPF et le striatum dorsal (Samaha et al., 2004; Ferrario et al., 2008);
- une augmentation de la température du cerveau (Brown and Kiyatkin, 2005)
- une augmentation du taux de dopamine dans le striatum (Ferrario et al., 2008).

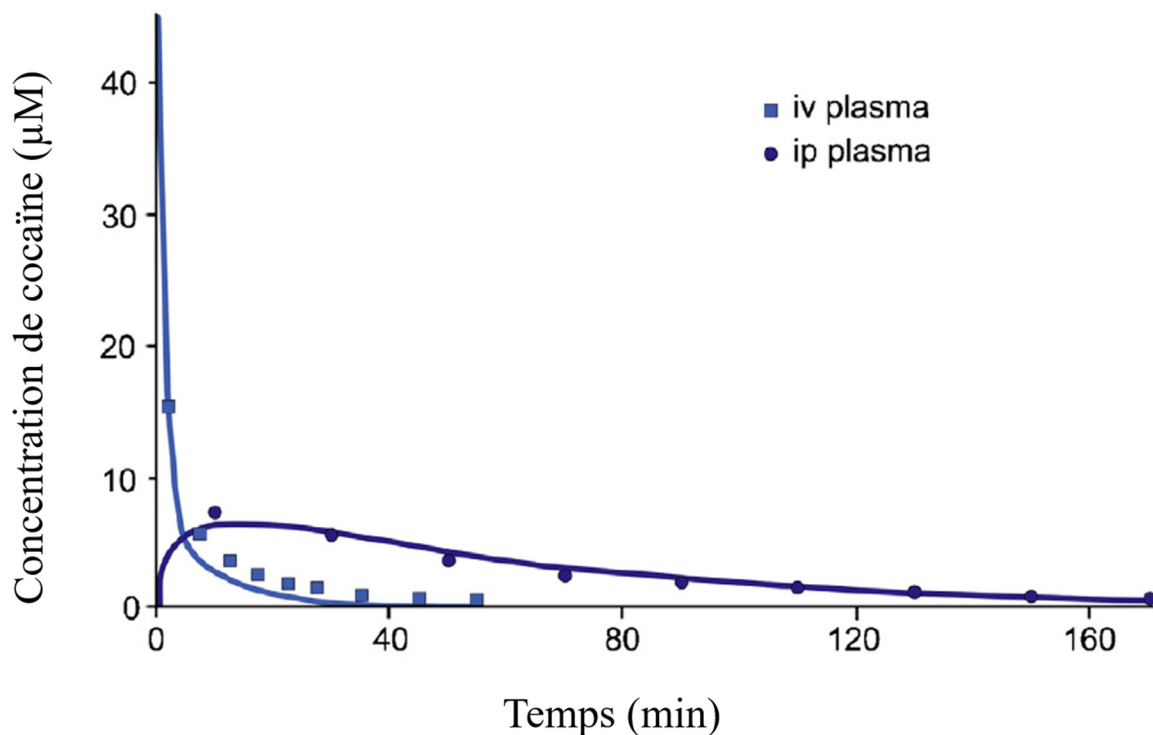


Figure 58. Concentration plasmatique de cocaïne en fonction de la voie d'administration

Adapté de (Allain et al., 2015)

10.2. La stratégie Yoked

Afin de différencier les neuroadaptations induites par les effets pharmacologiques directes des drogues de celles induites par la voie d'administration, et les processus cognitifs se rapportant à la consommation de drogue, la stratégie *yoked* a été développée. Il s'agit d'une

procédure durant laquelle un groupe de rats (groupe *yoked*) va recevoir de façon passive, les mêmes injections, au même moment et dans le même environnement, qu'un groupe de rats s'auto-administrant de la drogue (**Figure 59**).

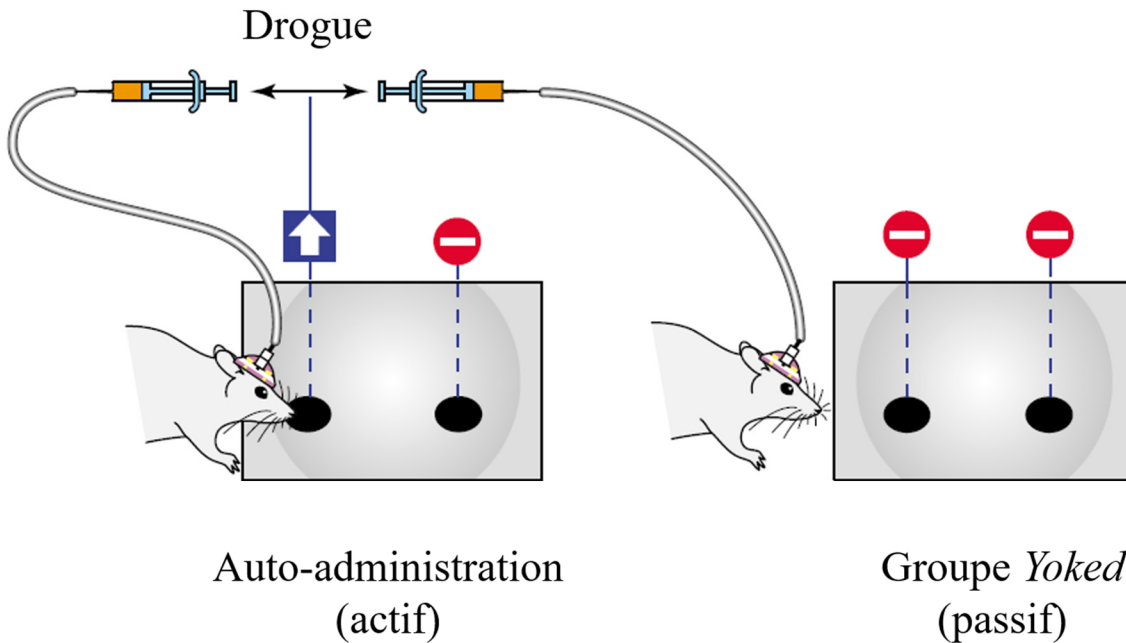


Figure 59. Représentation de la stratégie Yoked

Lorsqu'un rat soumis à l'auto-administration s'injectera une dose de drogue, un rat du groupe *yoked* recevra au même moment, la même dose de drogue.
Adapté de (Jacobs et al., 2003)

Ainsi, concernant l'homéostasie glutamatergique, la cocaïne va provoquer une augmentation de la libération glutamatergique au sein du Nacc après une période d'extinction chez les rats ayant été soumis à l'auto-administration, mais pas après une période de sevrage chez les rats *yoked* (McFarland et al., 2003). Au sujet des récepteurs mGluR2/3, l'administration de cocaïne, qu'elle soit active ou passive (*yoked*), va induire une augmentation de la densité de ces protéines dans le CPF et le striatum dorsal (Pomierny-Chamiolo et al., 2017a). Ces

neuroadaptations reflètent ainsi l'effet purement pharmacologique de la cocaïne. Cependant, chez les animaux s'auto-administrant la cocaïne, les mGluR2/3s du CPF auront une plus grande affinité pour leur ligand que chez les animaux *yoked* (Pomierny-Chamiolo et al., 2017a). Ce changement est quant à lui induit par l'effet motivationnel de la drogue. Par ailleurs, il a été montré qu'après 10 jours d'extinction chez les rats s'auto-administrant de la cocaïne, la densité des récepteurs mGluR5 dans le noyau accumbens est plus importante que chez le groupe *yoked* (Pomierny-Chamiolo et al., 2017b). Néanmoins la densité de ces récepteurs dans le striatum dorsal est plus importante chez le groupe *yoked*.

In fine, il importe de souligner que contrairement à l'auto-administration ou à l'administration de drogue effectuée par l'expérimentateur, les rats *yoked* ne peuvent anticiper l'injection de la drogue. Ce paramètre peut avoir des conséquences importantes. Il a notamment été montré que les rats du groupe *yoked* développent une stéréotypie plus importante, et ont un plus fort taux de mortalité que les rats soumis à l'auto-administration de cocaïne, et cela pour une même quantité de drogue reçue (Dworkin et al., 1995; Lecca et al., 2007).

10.3. Administration active et sensibilisation psychomotrice

Comme nous l'avons vu dans le **chapitre 5**, le développement de la sensibilisation psychomotrice serait en partie responsable de la transition d'une consommation récréative de drogue à l'addiction (Robinson and Berridge, 1993). Cette hypothèse est entre autres appuyée par ce travail de doctorat montrant qu'une administration de NAC diminue à la fois l'expression de la sensibilisation et de la motivation pour la cocaïne. Cependant, jusqu'à récemment, il était très difficile d'obtenir une sensibilisation psychomotrice robuste avec un modèle d'auto-administration. En effet, alors que les animaux exposés à un accès prolongé à la cocaïne (LgA)

démontrent une motivation et une vulnérabilité à la rechute plus importante que ceux exposés à un accès limité à la drogue (ShA) (Ahmed and Koob, 1998b; Paterson and Markou, 2003; Hao et al., 2010; Ducret et al., 2016), plusieurs études ont montré qu'il n'y a pas de différence au niveau de la sensibilisation psychomotrice entre ces deux groupes (Ahmed and Cador, 2006; Knackstedt and Kalivas, 2007). D'autres études ont au contraire démontré que le LgA est associé à une tolérance plutôt qu'à une sensibilisation psychomotrice (Ben-Shahar et al., 2004; Calipari et al., 2013). Seule une étude indique que des animaux ayant été soumis au LgA développent une sensibilisation psychomotrice plus importante par rapport au groupe ShA (Ferrario et al., 2005). Il importe cependant de noter que dans l'étude de Ferrario et al (2005), seuls les mouvements stéréotypiques sont sensibilisés alors que l'activité locomotrice ambulatoire ne diffère pas entre les groupes (Ferrario et al., 2005).

L'exposition intermittente à la drogue étant un élément clé au développement de la sensibilisation (Ahmed, 2012), l'utilisation du protocole IntA a permis de démontrer qu'il était possible d'induire une sensibilisation psychomotrice robuste en utilisant un modèle d'administration active de cocaïne (Allain et al., 2017). Cette étude a également permis de mettre en exergue que les rats ayant démontré une sensibilisation psychomotrice étaient aussi plus motivés à s'auto-administrer la cocaïne. Au cours de cette thèse nous avons aussi démontré que l'IntA entraînait une sensibilisation psychomotrice (**étude 1-expérience 3**). Cependant nos résultats suggèrent que le développement de la sensibilisation psychomotrice n'est pas forcément corrélé au développement d'une motivation excessive pour la drogue. En effet, dans notre étude, les rats ayant reçu 90 mg/kg de NAC de façon chronique, développent une tolérance aux effets psychomoteurs de la cocaïne, alors que parallèlement ils démontrent une motivation pour la drogue similaire aux rats ayant reçu le solvant, qui eux, ont développé une sensibilisation

psychomotrice. La sensibilisation psychomotrice et la motivation pour la cocaïne dépendraient donc de substrats neuronaux partiellement distincts.

10.4. Administration active et ASI

Dans l'**étude 3** de cette thèse, nous avons évalué l'effet de la NAC sur la diminution du seuil de récompense induite par une administration passive de cocaïne. La majorité des expériences s'intéressant à l'effet de diverses molécules sur le seuil de récompense, ont été réalisées à l'aide d'injections passives, que ce soit des injections intrapéritonéales, intracérébrales ou encore l'implantation de mini-pompes osmotiques (Negus and Miller, 2014). Néanmoins, il est tout de même possible d'évaluer l'effet d'une administration volontaire de drogue sur le seuil de récompense, en combinant les paradigmes d'ASI et d'auto-administration. À ma connaissance, le Dre Markou est la première à avoir combiné ces deux techniques dans le but d'étudier l'effet d'une période de sevrage à la cocaïne sur le seuil de récompense (Markou and Koob, 1991, 1992; Kenny et al., 2003b). Ses études ont permis de démontrer que, tout comme le sevrage à la suite d'une administration passive de cocaïne (Kokkinidis and McCarter, 1990), le sevrage à la suite de l'auto-administration provoque une augmentation du seuil de récompense. Il a par la suite été montré que l'augmentation du seuil de récompense durant une période de sevrage est un phénomène commun à toutes les drogues d'abus (Koob, 2017).

Le laboratoire du Dre Markou a de surcroît évalué l'évolution du seuil de récompense, sur la perte de contrôle de la consommation de cocaïne (phénomène d'escalade), observée chez des animaux soumis à un accès prolongé à la drogue (LgA) (Ahmed et al., 2002). Leurs résultats montrent qu'une augmentation progressive du seuil de récompense précède, et est fortement corrélée à l'augmentation de la consommation de cocaïne. Ces données suggèrent que la

transition d'une consommation contrôlée à une consommation compulsive, serait due au mécanisme de renforcement négatif.

Une perspective intéressante à cette thèse serait de combiner le modèle IntA à l'ASI. Cela nous permettrait d'évaluer d'une part la progression du seuil de récompense durant les 10 jours d'IntA, et de la comparer aux données obtenues par Ahmed et al (2002) avec le LgA. D'autre part, ce protocole nous permettrait de déterminer si la diminution de la consommation de cocaïne induite par le traitement chronique à la NAC (**étude 1-expérience 3**), est causée par la réduction des effets récompensants de cette drogue.

11. Avantages limites et perspectives de cette thèse

Nos résultats nous ont permis de découvrir que, 1) une administration aiguë de NAC diminue l'expression de la motivation des animaux pour la cocaïne, et l'expression de la sensibilisation psychomotrice induite par cette drogue, 2) qu'un traitement chronique à la NAC durant l'auto-administration diminue à la fois la consommation et la motivation ultérieure des rats pour la cocaïne, et ce jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. Ces résultats constituent une avancée importante dans la littérature, car jusqu'à ce jour, aucune étude n'avait démontré un effet de cette molécule ni sur l'expression de la sensibilisation psychomotrice, ni sur la consommation et la motivation des rats animaux à s'auto-administrer de la cocaïne. De plus cette thèse vient renforcer une littérature émergente démontrant l'importance du choix d'un modèle d'auto-administration se rapprochant le plus fidèlement possible d'une consommation humaine. Nos données ont en effet montré qu'un même traitement peut être plus ou moins efficace sur la consommation et la motivation pour la drogue, en fonction du modèle d'auto-administration choisi. Il s'agit d'une découverte importante, car comme pour la NAC, il se pourrait que d'autres molécules n'ayant pas eu d'effet sur la consommation de drogue avec le modèle classique d'addiction (LgA), puissent diminuer ce paramètre avec l'IntA.

Néanmoins, malgré l'ensemble de ces découvertes, cette thèse comporte comme tout travail un certain nombre de limites. Au niveau des mécanismes d'action de la NAC, nous avons émis l'hypothèse que la NAC diminuerait la motivation des animaux pour la cocaïne par le même mécanisme par lequel elle atténue la vulnérabilité à la rechute. Nos résultats ont bel et bien démontré un effet atténuateur de la NAC sur la motivation pour la cocaïne, cependant il nous est impossible d'affirmer que cet effet est dû à la restauration de l'échangeur cystine/glutamate ainsi qu'à la stimulation des récepteurs mGluR2/3. Afin de vérifier notre

hypothèse, il serait nécessaire de coupler une injection de NAC à une injection de (S)-4-carboxyphenylglycine (CPG), un inhibiteur de l'échangeur cystine/glutamate, ou à l'injection d'un antagoniste des mGluR2/3s tel que le LY341495.

D'autre part, alors qu'un traitement chronique à la NAC rétablit à la fois la fonctionnalité de l'échangeur et celle du transporteur GLT-1, il a été montré que la restauration du GLT-1 était l'évènement responsable d'une atténuation durable de la vulnérabilité à la rechute (Reissner et al., 2015). Il serait alors nécessaire de vérifier si cette observation s'applique à l'effet atténuateur du traitement chronique à la NAC sur la consommation et la motivation pour la drogue, observé dans notre étude. Il faudrait ainsi combiner le traitement chronique à la NAC à l'injection intracérébrale d'ARN antisens dirigé contre le GLT-1 ou l'échangeur cystine/glutamate, au sein du noyau accumbens, et observer par la suite quelle protéine serait responsable de la diminution de la consommation et de la motivation subséquente pour la drogue.

Il serait aussi intéressant d'évaluer l'implication du transporteur à cystéine sur les effets de la NAC observés dans nos études. Des données suggèrent que la NAC activerait le transporteur à cystéine, qui serait en parti responsable du gain de fonction de l'échangeur cystine/glutamate (Issels et al., 1988; Knickelbein et al., 1997; Arakawa and Ito, 2007; Kupchik et al., 2012). On pourrait alors utiliser le BCH/Ser, un bloqueur du transporteur à cystéine, et observer si la NAC est toujours apte à diminuer la consommation et la motivation pour la cocaïne.

Le fait de n'avoir utilisé que des injections systémiques de NAC peut constituer une limite à cette thèse. Nous avons supposé que l'effet atténuateur de la NAC sur la consommation et la motivation pour la cocaïne était principalement dû à la restauration de l'homéostasie glutamatergique au sein du Nacc. Il se pourrait néanmoins que l'effet de la NAC observé dans

nos études soit dû à son action sur l'ensemble du cerveau. Il serait ainsi pertinent d'évaluer l'effet d'injections intracérébrales de NAC dans le noyau accumbens sur :

- la consommation de cocaïne ;
- le développement et l'expression de la motivation à s'auto-administrer la cocaïne ;
- et sur le développement et l'expression de la sensibilisation psychomotrice induit par cette drogue.

Par ailleurs, l'ensemble de cette thèse ne s'est limité qu'à une approche comportementale de l'effet de la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. Il s'avère essentiel d'étudier premièrement l'ensemble des neuroadaptations se produisant au niveau de l'homéostasie glutamatergique, induit par le protocole d'auto-administration à accès intermittent (IntA). L'IntA étant un protocole très récent, beaucoup de données sont encore manquantes concernant les neuroadaptations induites par celui-ci. Il faudrait par exemple évaluer l'effet de l'IntA sur l'expression et la fonction de l'échangeur cystine/glutamate, du transporteur GLT-1, et des récepteurs mGluR5 notamment. On pourrait ensuite évaluer l'effet de la NAC sur ces différentes protéines, suite à l'IntA. L'ensemble de ces données nous permettrait d'une part de mieux comprendre la disparité existant entre le LgA et l'IntA, et d'autre part de comprendre pourquoi la NAC est plus efficace chez des animaux ayant été soumis à l'IntA.

Au cours de ce travail, nous avons également évalué pour la première fois, l'influence d'une administration aiguë de NAC sur le système de récompense. Il s'agit d'une expérience importante, car il nous fallait vérifier que la NAC en elle-même n'induisse pas d'anhédonie chez l'animal. En effet, si la NAC seule provoquait une anhédonie, il nous serait difficile de conclure que cette molécule atténue de façon spécifique les effets récompensants de la cocaïne. Nos

résultats démontrent que la NAC n'affecte ni l'effet de récompense induit par une stimulation électrique, ni la capacité motrice des animaux à produire une réponse opérante. Cependant, la NAC n'a pas altéré la capacité d'une injection aiguë de cocaïne à diminuer le seuil de récompense du cerveau, chez des rats naïfs à la drogue. Il faudrait alors étudier l'effet de la NAC sur le système de récompense, des animaux ayant été exposés à de la cocaïne de façon répétée.

12. Implications cliniques potentielles de cette thèse

Afin de développer un traitement efficace contre la toxicomanie, il est nécessaire d'identifier l'ensemble des mécanismes par lesquels cette maladie se développe et se maintient au fil du temps. Une littérature préclinique émergente démontre qu'utiliser un modèle animal mimant le patron de consommation humain (l'IntA) est beaucoup plus efficace, que ce soit d'un point de vue neurobiologique ou comportemental, pour induire la transition d'une consommation contrôlée à une consommation compulsive de drogue (Zimmer et al., 2012; Calipari et al., 2014b; Kawa et al., 2016; Allain et al., 2017). Bien que ce modèle soit assez récent, nous avons choisi de l'utiliser afin d'évaluer l'influence de la NAC sur la consommation et la motivation pour la cocaïne, et ce malgré le fait qu'aucune étude préclinique n'avait jusqu'à lors démontré un effet de la NAC sur ces deux paramètres. En utilisant l'IntA, nous avons montré non seulement qu'une injection de NAC diminue de manière plus efficace la motivation des rats pour la cocaïne, mais également qu'un traitement chronique durant l'auto-administration diminue la consommation de cette drogue. Ces résultats démontrent d'une part que la NAC a la capacité d'atténuer les effets renforçants de la cocaïne, et nous donnent d'autre part une indication préclinique sur quand et comment administrer la NAC pour qu'elle soit efficace. Il est alors possible que la NAC, en plus de promouvoir l'abstinence chez des individus en période de sevrage, puisse diminuer la consommation de cocaïne, lorsqu'elle est prise pendant une phase de consommation de drogue.

En outre, deux études cliniques récemment publiées confirment pour la première fois les résultats précliniques obtenus au cours de cette thèse. En effet, ces études révèlent qu'un traitement à la NAC administré pendant la consommation de cocaïne, va diminuer la

consommation de drogue, et atténuer les effets euphorisants et stimulants de cette dernière (Bolin et al., 2017; Schulte et al., 2018).

Néanmoins, l'une des principales limites à l'utilisation de la NAC chez l'homme est sa faible biodisponibilité lorsqu'elle est prise par voie orale. En effet, la biodisponibilité de cette molécule varie entre 4 et 10% (Borgstrom et al., 1986; Olsson et al., 1988). Ainsi, pour atteindre les doses recommandées (entre 1200 et 3600 mg), les patients doivent prendre une à deux pilules entre deux et quatre fois par jour, ce qui représente une médication compliquée surtout pour des patients souffrant de toxicomanie qui doivent aussi faire face à des problèmes psychiatriques, une instabilité émotionnelle et économique dus entre autres à leur consommation de drogue (McClure et al., 2014). La forme amide de la NAC (NAC-amide ou NACA) qui possède une meilleure liposolubilité et une biodisponibilité plus importante que la NAC représenterait un candidat crédible afin de remplacer la NAC (Sunitha et al., 2013; Jastrzebska et al., 2016).

Conclusion

Le manque de traitements anti-addiction réellement efficaces peut expliquer le fait que jusqu'à aujourd'hui, la toxicomanie soit encore un problème de santé public majeur. Cette maladie se caractérise entre autres par une motivation exacerbée pour une substance, se traduisant notamment par une allocation démesurée de temps et d'énergie consacrés à se la procurer. Une molécule qui serait capable de diminuer cette motivation représenterait ainsi un candidat idéal dans le but de développer un traitement contre la toxicomanie.

Au cours de mon doctorat, je me suis intéressé au rôle que pouvait jouer la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer cette drogue. Il s'agit d'une molécule déjà connue pour atténuer la vulnérabilité à la rechute pour la cocaïne. Cependant, jusqu'à ce jour, aucune étude n'avait encore démontré d'effets bénéfiques de la NAC sur la motivation pour la cocaïne. Nous avons néanmoins émis l'hypothèse qu'en utilisant un modèle animal d'addiction se rapprochant un maximum du patron de consommation des toxicomanes, la NAC serait capable de diminuer cette motivation excessive pour la drogue. Nos données ont montré d'une part qu'une injection de NAC réalisée avant la prise de cocaïne, diminue la motivation des rats à consommer la drogue, sans altérer ni la motivation à consommer une récompense naturelle, ni la capacité motrice de l'animal. En outre, l'utilisation du modèle animal se rapprochant de la consommation humaine (l'IntA), a potentialisé l'effet atténuateur de la NAC sur la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne. De plus une injection de NAC atténue également l'effet psychostimulant de la cocaïne chez des rats ayant préalablement été exposés à la drogue. D'autre part, nos résultats démontrent qu'un traitement chronique de NAC effectué durant l'auto-administration diminue la consommation de cocaïne au fil des jours, et empêche le développement d'une motivation excessive pour cette drogue, et ce, à court et à long terme. Enfin, nous avons montré que la NAC seule n'induit pas d'anhédonie chez les animaux. Ce

dernier résultat nous permet de conclure que l'effet atténuateur de la NAC sur la consommation et la motivation pour la cocaïne n'est pas dû à l'émergence d'un état dysphorique induit par cette molécule.

En conclusion, l'ensemble des découvertes réalisées au cours de ces quatre années de thèse constitue une avancée importante dans la littérature, et ce à plusieurs niveaux. Premièrement, ces données viennent confirmer le fait qu'utiliser un modèle animal se rapprochant d'une consommation toxicomaniaque est un élément essentiel, d'une part à la compréhension des mécanismes sous-tendant le développement et le maintien de l'addiction, et d'autre part au développement de futurs traitements contre la toxicomanie. Deuxièmement ces résultats participent à une littérature émergente indiquant que la NAC pourrait être utilisée pour traiter l'addiction à la cocaïne. Cependant, contrairement à l'ensemble des études précliniques réalisé à ce jour, nos travaux démontrent que la NAC n'est pas seulement capable de diminuer la vulnérabilité à la rechute, mais que cette molécule atténue également les effets récompensants de la cocaïne. En outre, ces données apportent une bonne indication préclinique quant à la meilleure façon d'utiliser la NAC pour traiter l'addiction à la cocaïne. Il importera à mon sens, de compléter ce travail de doctorat par de nouvelles études qui auront pour but d'identifier le mécanisme par lequel la NAC atténue la consommation et la motivation des rats à s'auto-administrer de la cocaïne.

Bibliographie

- Adair JC, Knoefel JE, Morgan N (2001) Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 57:1515-1517.
- Adams CL, Cowen MS, Short JL, Lawrence AJ (2008) Combined antagonism of glutamate mGlu5 and adenosine A2A receptors interact to regulate alcohol-seeking in rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:229-241.
- Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV (2006) Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 81:313-322.
- Ahmed SH (2012) The science of making drug-addicted animals. *Neuroscience* 211:107-125.
- Ahmed SH, Koob GF (1998a) Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science* 282:298-300.
- Ahmed SH, Koob GF (1998b) Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science* 282:298-300.
- Ahmed SH, Cador M (2006) Dissociation of psychomotor sensitization from compulsive cocaine consumption. *Neuropsychopharmacology* 31:563-571.
- Ahmed SH, Kenny PJ, Koob GF, Markou A (2002) Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nat Neurosci* 5:625-626.
- Allain F, Minogianis EA, Roberts DC, Samaha AN (2015) How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 56:166-179.
- Allain F, Roberts DCS, Lévesque D, Samaha A-N (2017) Intermittent intake of rapid cocaine injections promotes robust psychomotor sensitization, increased incentive motivation for the drug and mGlu2/3 receptor dysregulation. *Neuropharmacology* 117:227-237.
- Amen SL, Piacentini LB, Ahmad ME, Li SJ, Mantsch JR, Risinger RC, Baker DA (2011) Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology* 36:871-878.
- American Psychiatric Association. (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5, Fifth edition. Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Anagnostaras SG, Robinson TE (1996) Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behav Neurosci* 110:1397-1414.
- Arakawa M, Ito Y (2007) N-acetylcysteine and neurodegenerative diseases: basic and clinical pharmacology. *Cerebellum* 6:308-314.
- Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA (2007) N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 7:355-359.
- Backstrom P, Hyytia P (2006) Ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonism attenuates cue-induced cocaine seeking. *Neuropsychopharmacology* 31:778-786.
- Backstrom P, Hyytia P (2007) Involvement of AMPA/kainate, NMDA, and mGlu5 receptors in the nucleus accumbens core in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 192:571-580.
- Badiani A, Robinson TE (2004) Drug-induced neurobehavioral plasticity: the role of environmental context. *Behav Pharmacol* 15:327-339.

- Badiani A, Browman KE, Robinson TE (1995) Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine. *Brain Res* 674:291-298.
- Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW (2002) The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *J Neurosci* 22:9134-9141.
- Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang XC, Toda S, Kalivas PW (2003) Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 6:743-749.
- Baptista MA, Martin-Fardon R, Weiss F (2004) Preferential effects of the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist LY379268 on conditioned reinstatement versus primary reinforcement: comparison between cocaine and a potent conventional reinforcer. *J Neurosci* 24:4723-4727.
- Bastos FI, Mendes A, Duarte Pdo C, Bertoni N (2011) Smoked crack cocaine in contemporary Brazil: the emergence and spread of 'oxi'. *Addiction* 106:1191-1192.
- Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, Thomas SHL, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I, Lewis SC, Vliegthart ADB, Veiraiah A, Webb DJ, Gray A (2014) Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *The Lancet* 383:697-704.
- Bauco P, Wise RA (1997) Synergistic effects of cocaine with lateral hypothalamic brain stimulation reward: lack of tolerance or sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 283:1160-1167.
- Bechtholt-Gompf AJ, Walther HV, Adams MA, Carlezon WA, Jr., Ongur D, Cohen BM (2010) Blockade of astrocytic glutamate uptake in rats induces signs of anhedonia and impaired spatial memory. *Neuropsychopharmacology* 35:2049-2059.
- Beitchman JH, Adlaf EM, Atkinson L, Douglas L, Massak A, Kenaszchuk C (2005) Psychiatric and substance use disorders in late adolescence: the role of risk and perceived social support. *Am J Addict* 14:124-138.
- Belin D, Belin-Rauscent A, Murray JE, Everitt BJ (2013) Addiction: failure of control over maladaptive incentive habits. *Curr Opin Neurobiol* 23:564-572.
- Ben-Shahar O, Ahmed SH, Koob GF, Ettenberg A (2004) The transition from controlled to compulsive drug use is associated with a loss of sensitization. *Brain Res* 995:46-54.
- Ben Amar M, Léonard L (2002) Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Montréal: Presses de l'Université de Montréal.
- Bergeron S, Rompré P-P (2013) Blockade of ventral midbrain NMDA receptors enhances brain stimulation reward: A preferential role for GluN2A subunits. *European Neuropsychopharmacology* 23:1623-1635.
- Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM (2013) The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci* 34:167-177.
- Berk M, Jeavons S, Dean OM, Dodd S, Moss K, Gama CS, Malhi GS (2009) Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail-biting. *CNS Spectr* 14:357-360.
- Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Bush AI (2008a) N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 64:468-475.
- Berk M, Munib A, Dean O, Malhi GS, Kohlmann K, Schapkaitz I, Jeavons S, Katz F, Anderson-Hunt M, Conus P, Hanna B, Otmar R, Ng F, Copolov DL, Bush AI (2011a) Qualitative

- methods in early-phase drug trials: broadening the scope of data and methods from an RCT of N-acetylcysteine in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72:909-913.
- Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, Kohlmann K, Jeavons S, Hewitt K, Allwang C, Cobb H, Bush AI, Schapkaitz I, Dodd S, Malhi GS (2011b) The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *J Affect Disord* 135:389-394.
- Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Judd F, Katz F, Katz P, Ording-Jespersen S, Little J, Conus P, Cuenod M, Do KQ, Bush AI (2008b) N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 64:361-368.
- Berk M, Dean OM, Cotton SM, Jeavons S, Tanious M, Kohlmann K, Hewitt K, Moss K, Allwang C, Schapkaitz I, Robbins J, Cobb H, Ng F, Dodd S, Bush AI, Malhi GS (2014) The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 75:628-636.
- Bernard ML, Peterson YK, Chung P, Jourdan J, Lanier SM (2001) Selective interaction of AGS3 with G-proteins and the influence of AGS3 on the activation state of G-proteins. *J Biol Chem* 276:1585-1593.
- Berridge KC, Valenstein ES (1991) What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus? *Behav Neurosci* 105:3-14.
- Beveridge TJR WP, Brewer A, Shapiro B, Mahoney JJ, Newton TF. (2012) Analyzing Human Cocaine Use Patterns to Inform Animal Addiction Model Development. the College on Problems of Drug Dependence Annual Meeting Palm Springs, CA.
- Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31-39.
- Bolin BL, Alcorn JL, Lile JA, Rush CR, Rayapati AO, Hays LR, Stoops WW (2017) N-Acetylcysteine reduces cocaine-cue attentional bias and differentially alters cocaine self-administration based on dosing order. *Drug and Alcohol Dependence* 178:452-460.
- Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS, Funderburk FR, Ernst M (2003) Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 19:1085-1094.
- Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O (1986) Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 31:217-222.
- Bouayad-Gervais K, Minogianis EA, Levesque D, Samaha AN (2014) The self-administration of rapidly delivered cocaine promotes increased motivation to take the drug: contributions of prior levels of operant responding and cocaine intake. *Psychopharmacology (Berl)* 231:4241-4252.
- Brauer LH, De Wit H (1997) High dose pimozide does not block amphetamine-induced euphoria in normal volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 56:265-272.
- Brodnik ZD, Bernstein DL, Prince CD, Espana RA (2015) Hypocretin receptor 1 blockade preferentially reduces high effort responding for cocaine without promoting sleep. *Behav Brain Res* 291:377-384.
- Brooks PJ, Goldman D, Li TK (2009a) Alleles of alcohol and acetaldehyde metabolism genes modulate susceptibility to oesophageal cancer from alcohol consumption. *Hum Genomics* 3:103-105.

- Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, Li TK, Yokoyama A (2009b) The alcohol flushing response: an unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Med* 6:e50.
- Broom SL, Yamamoto BK (2005) Effects of subchronic methamphetamine exposure on basal dopamine and stress-induced dopamine release in the nucleus accumbens shell of rats. *Psychopharmacology (Berl)* 181:467-476.
- Brown PL, Kiyatkin EA (2005) Brain temperature change and movement activation induced by intravenous cocaine delivered at various injection speeds in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 181:299-308.
- Bulut M, Savas HA, Altindag A, Virit O, Dalkilic A (2009) Beneficial effects of N-acetylcysteine in treatment resistant schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 10:626-628.
- C. Anthony J, Warner L, C. Kessler R (1994) Comparative Epidemiology of Dependence on Tobacco, Alcohol, Controlled Substances, and Inhalants: Basic Findings From the National Comorbidity Survey.
- Calipari ES, Ferris MJ, Jones SR (2014a) Extended access of cocaine self-administration results in tolerance to the dopamine-elevating and locomotor-stimulating effects of cocaine. *J Neurochem* 128:224-232.
- Calipari ES, Siciliano CA, Zimmer BA, Jones SR (2015) Brief Intermittent Cocaine Self-Administration and Abstinence Sensitizes Cocaine Effects on the Dopamine Transporter and Increases Drug Seeking. *Neuropsychopharmacology* 40:728-735.
- Calipari ES, Ferris MJ, Zimmer BA, Roberts DCS, Jones SR (2013) Temporal Pattern of Cocaine Intake Determines Tolerance vs Sensitization of Cocaine Effects at the Dopamine Transporter. *Neuropsychopharmacology* 38:2385-2392.
- Calipari ES, Ferris MJ, Siciliano CA, Zimmer BA, Jones SR (2014b) Intermittent cocaine self-administration produces sensitization of stimulant effects at the dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 349:192-198.
- Calipari ES, Ferris MJ, Melchior JR, Bermejo K, Salahpour A, Roberts DC, Jones SR (2014c) Methylphenidate and cocaine self-administration produce distinct dopamine terminal alterations. *Addict Biol* 19:145-155.
- Cantin L, Lenoir M, Augier E, Vanhille N, Dubreucq S, Serre F, Vouillac C, Ahmed SH (2010) Cocaine is low on the value ladder of rats: possible evidence for resilience to addiction. *PLoS One* 5:e11592.
- Carlezon WA, Jr., Wise RA (1993) Phencyclidine-induced potentiation of brain stimulation reward: acute effects are not altered by repeated administration. *Psychopharmacology (Berl)* 111:402-408.
- Caron J, Liu A (2010) A descriptive study of the prevalence of psychological distress and mental disorders in the Canadian population: comparison between low-income and non-low-income populations. *Chronic Dis Can* 30:84-94.
- Carr DB, Sesack SR (2000) Dopamine terminals synapse on callosal projection neurons in the rat prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 425:275-283.
- Carter BL, Tiffany ST (1999) Cue-reactivity and the future of addiction research. *Addiction* 94:349-351.
- Cartmell J, Schoepp DD (2000) Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem* 75:889-907.

- Cathelain S, Brunault P, Ballon N, Reveillere C, Courtois R (2016) [Food addiction: Definition, measurement and limits of the concept, associated factors, therapeutic and clinical implications]. *Presse Med* 45:1154-1163.
- Chakroun N, Doron J, Swendsen J (2004) [Substance use, affective problems and personality traits: test of two association models]. *L'Encephale* 30:564-569.
- Chauvet M, Kamgang E, Ngamini Ngui A, Fleury M-J (2015) Les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives : prévalence, utilisation des services et bonnes pratiques.
- Chen BT, Bowers MS, Martin M, Hopf FW, Guillory AM, Carelli RM, Chou JK, Bonci A (2008a) Cocaine but not natural reward self-administration nor passive cocaine infusion produces persistent LTP in the VTA. *Neuron* 59:288-297.
- Chen G, Shi J, Hu Z, Hang C (2008b) Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: a potential neuroprotective mechanism of N-acetylcysteine. *Mediators Inflamm* 2008:716458.
- Chen R, Tilley MR, Wei H, Zhou F, Zhou FM, Ching S, Quan N, Stephens RL, Hill ER, Nottoli T, Han DD, Gu HH (2006) Abolished cocaine reward in mice with a cocaine-insensitive dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:9333-9338.
- Chiamulera C, Epping-Jordan MP, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, Corsi M, Orzi F, Conquet F (2001) Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat Neurosci* 4:873-874.
- Childress AR, Hole AV, Ehrman RN, Robbins SJ, McLellan AT, O'Brien CP (1993) Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA Res Monogr* 137:73-95.
- Cleva RM, Olive MF (2012) mGlu receptors and drug addiction. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal* 1:281-295.
- Cleva RM, Watterson LR, Johnson MA, Olive MF (2012) Differential Modulation of Thresholds for Intracranial Self-Stimulation by mGlu5 Positive and Negative Allosteric Modulators: Implications for Effects on Drug Self-Administration. *Front Pharmacol* 2:93.
- Cohen P (1996) Les usages de cocaïne chez les consommateurs insérés à Amsterdam. In: *Communications* (Paris, 1962), pp p.195-221.
- Collins GT, France CP (2015) Determinants of conditioned reinforcing effectiveness: Dopamine D2-like receptor agonist-stimulated responding for cocaine-associated stimuli. *European Journal of Pharmacology* 769:242-249.
- Conrad LC, Pfaff DW (1976) Autoradiographic tracing of nucleus accumbens efferents in the rat. *Brain Res* 113:589-596.
- Cornish JL, Kalivas PW (2000) Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *J Neurosci* 20:RC89.
- Cornish JL, Duffy P, Kalivas PW (1999) A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. *Neuroscience* 93:1359-1367.
- Cornish JL, Nakamura M, Kalivas PW (2001) Dopamine-independent locomotion following blockade of N-methyl-D-aspartate receptors in the ventral tegmental area. *J Pharmacol Exp Ther* 298:226-233.
- Cowen MS, Djouma E, Lawrence AJ (2005) The metabotropic glutamate 5 receptor antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine reduces ethanol self-administration in multiple strains of alcohol-preferring rats and regulates olfactory glutamatergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* 315:590-600.

- Csontos C, Rezman B, Foldi V, Bogar L, Drenkovics L, Roth E, Weber G, Lantos J (2012) Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns* 38:428-437.
- D'Souza MS, Markou A (2010) Neural Substrates of Psychostimulant Withdrawal-Induced Anhedonia. In: *Behavioral Neuroscience of Drug Addiction* (Self DW, Staley Gottschalk JK, eds), pp 119-178. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- da Silva Junior RC, Gomes CS, Goulart Junior SS, Almeida FV, Groberio TS, Braga JW, Zacca JJ, Vieira ML, Botelho ED, Maldaner AO (2012) Demystifying "oxi" cocaine: Chemical profiling analysis of a "new Brazilian drug" from Acre State. *Forensic science international* 221:113-119.
- Dackis CA, O'Brien CP (2001) Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J Subst Abuse Treat* 21:111-117.
- Daley DC, Douaihy A, MyiLibrary Ltd. (2006) *Addiction and mood disorders a guide for clients and families*. In, pp x, 214 p. 225 cm. New York: Oxford University Press,.
- Damien DA, Thomas N, Helene P, Sara K, Yves L (2014) First evaluation of illicit and licit drug consumption based on wastewater analysis in Fort de France urban area (Martinique, Caribbean), a transit area for drug smuggling. *Sci Total Environ* 490:970-978.
- De Vries TJ, Schoffeleer AN, Binnekade R, Mulder AH, Vanderschuren LJ (1998) Drug-induced reinstatement of heroin- and cocaine-seeking behaviour following long-term extinction is associated with expression of behavioural sensitization. *Eur J Neurosci* 10:3565-3571.
- De Vries TJ, Schoffeleer AN, Binnekade R, Raaso H, Vanderschuren LJ (2002) Relapse to cocaine- and heroin-seeking behavior mediated by dopamine D2 receptors is time-dependent and associated with behavioral sensitization. *Neuropsychopharmacology* 26:18-26.
- de Wit H (1996) Priming effects with drugs and other reinforcers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 4:5-10.
- Dean O, Giorlando F, Berk M (2011) N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* : JPN 36:78-86.
- Decramer M, Janssens W (2010) Mucoactive therapy in COPD. *Eur Respir Rev* 19:134-140.
- Depoortere R, Perrault G, Sanger DJ (1999) Intracranial self-stimulation under a progressive-ratio schedule in rats: effects of strength of stimulation, d-amphetamine, 7-OH-DPAT and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 142:221-229.
- Derkach VA, Oh MC, Guire ES, Soderling TR (2007) Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nature reviews Neuroscience* 8:101-113.
- Dewick PM (2009) *Medicinal natural products a biosynthetic approach*, 3rd Edition. Chichester, U.K.: Wiley.
- Di Chiara G (2002) Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research* 137:75-114.
- Di Chiara G, Imperato A (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:5274-5278.

- Di Ciano P, Everitt BJ (2004) Direct Interactions between the Basolateral Amygdala and Nucleus Accumbens Core Underlie Cocaine-Seeking Behavior by Rats. *The Journal of Neuroscience* 24:7167-7173.
- Di Ciano P, Robbins TW, Everitt BJ (2008) Differential effects of nucleus accumbens core, shell, or dorsal striatal inactivations on the persistence, reacquisition, or reinstatement of responding for a drug-paired conditioned reinforcer. *Neuropsychopharmacology* 33:1413-1425.
- Dietrich D, Kral T, Clusmann H, Friedl M, Schramm J (2002) Presynaptic group II metabotropic glutamate receptors reduce stimulated and spontaneous transmitter release in human dentate gyrus. *Neuropharmacology* 42:297-305.
- Domić Z (1992) *L'état cocaïne : science et politique de la feuille à la poudre*. Paris: Presses universitaires de France.
- Ducci F, Goldman D (2012) The Genetic Basis of Addictive Disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 35:495-519.
- Ducret E, Puaud M, Lacoste J, Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Dugast E, Murray JE, Everitt BJ, Houeto JL, Belin D (2016) N-acetylcysteine Facilitates Self-Imposed Abstinence After Escalation of Cocaine Intake. *Biol Psychiatry* 80:226-234.
- Ducrot C, Fortier E, Bouchard C, Rompré P-P (2013) Opposite modulation of brain stimulation reward by NMDA and AMPA receptors in the ventral tegmental area. *Frontiers in Systems Neuroscience* 7:1-9.
- Dunn JM, Inderwies BR, Licata SC, Pierce RC (2005) Repeated administration of AMPA or a metabotropic glutamate receptor agonist into the rat ventral tegmental area augments the subsequent behavioral hyperactivity induced by cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 179:172-180.
- Dworkin SI, Mirkis S, Smith JE (1995) Response-dependent versus response-independent presentation of cocaine: differences in the lethal effects of the drug. *Psychopharmacology (Berl)* 117:262-266.
- Edmonds DE, Gallistel CR (1974) Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function. *J Comp Physiol Psychol* 87:876-883.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG (1988) *Medical toxicology : diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Elsevier.
- Espana RA, Melchior JR, Roberts DC, Jones SR (2011) Hypocretin 1/orexin A in the ventral tegmental area enhances dopamine responses to cocaine and promotes cocaine self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 214:415-426.
- Espana RA, Oleson EB, Locke JL, Brookshire BR, Roberts DC, Jones SR (2010) The hypocretin-orexin system regulates cocaine self-administration via actions on the mesolimbic dopamine system. *Eur J Neurosci* 31:336-348.
- Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8:1481-1489.
- Everitt BJ, Robbins TW (2016) Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annu Rev Psychol* 67:23-50.
- Farre M, Cami J (1991) Pharmacokinetic considerations in abuse liability evaluation. *Br J Addict* 86:1601-1606.
- Faux F (2015) *Coca ! une enquête dans les Andes*. Arles: Actes Sud.

- Feldmann G, Horwitz M (2011) Les addictions avec la collaboration de Marc Horwitz. Paris: A. Colin.
- Ferrario CR, Gorny G, Crombag HS, Li Y, Kolb B, Robinson TE (2005) Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. *Biol Psychiatry* 58:751-759.
- Ferrario CR, Shou M, Samaha AN, Watson CJ, Kennedy RT, Robinson TE (2008) The rate of intravenous cocaine administration alters c-fos mRNA expression and the temporal dynamics of dopamine, but not glutamate, overflow in the striatum. *Brain Res* 1209:151-156.
- Ferreira FR, Biojone C, Joca SR, Guimaraes FS (2008) Antidepressant-like effects of N-acetyl-L-cysteine in rats. *Behav Pharmacol* 19:747-750.
- Ferris MJ, Mateo Y, Roberts DC, Jones SR (2011) Cocaine-insensitive dopamine transporters with intact substrate transport produced by self-administration. *Biol Psychiatry* 69:201-207.
- Ferris MJ, Calipari ES, Mateo Y, Melchior JR, Roberts DC, Jones SR (2012) Cocaine self-administration produces pharmacodynamic tolerance: differential effects on the potency of dopamine transporter blockers, releasers, and methylphenidate. *Neuropsychopharmacology* 37:1708-1716.
- Ferris MJ, Calipari ES, Melchior JR, Roberts DC, Espana RA, Jones SR (2013) Paradoxical tolerance to cocaine after initial supersensitivity in drug-use-prone animals. *Eur J Neurosci* 38:2628-2636.
- Fields HL, Hjelmstad GO, Margolis EB, Nicola SM (2007) Ventral tegmental area neurons in learned appetitive behavior and positive reinforcement. *Annu Rev Neurosci* 30:289-316.
- Fourgeaud L, Mato S, Bouchet D, Hemar A, Worley PF, Manzoni OJ (2004) A single in vivo exposure to cocaine abolishes endocannabinoid-mediated long-term depression in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 24:6939-6945.
- France Ministère des solidarités de la santé Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (2017) L'État de santé de la population en France rapport. [Paris]: Ministère des solidarités de la santé Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.
- Franklin TR, Wang Z, Wang J, Sciortino N, Harper D, Li Y, Ehrman R, Kampman K, O'Brien CP, Detre JA, Childress AR (2007) Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: a perfusion fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 32:2301-2309.
- Freud S, Byck R (1976) De la cocaïne. Paris: Éditions Complexe : distribution, Presses universitaires de France.
- Fuchs RA, Branham RK, See RE (2006) Different neural substrates mediate cocaine seeking after abstinence versus extinction training: a critical role for the dorsolateral caudate-putamen. *J Neurosci* 26:3584-3588.
- Fuchs RA, Evans KA, Parker MC, See RE (2004) Differential involvement of the core and shell subregions of the nucleus accumbens in conditioned cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology* 176:459-465.
- Gabbott PL, Warner TA, Busby SJ (2006) Amygdala input monosynaptically innervates parvalbumin immunoreactive local circuit neurons in rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 139:1039-1048.

- Gandhilon M, Weinberger D (2016) Les Antilles françaises et la Guyane : sur les routes du trafic international de cocaïne - Drogues, enjeux internationaux 9.
- Garcia Pardo MP, Roger Sanchez C, De la Rubia Orti JE, Aguilar Calpe MA (2017) Animal models of drug addiction. *Adicciones* 0:862.
- Gass JT, Olive MF (2008) Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* 75:218-265.
- Gawin FH, Kleber HD (1986) Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 43:107-113.
- Geisler S, Zahm DS (2005) Afferents of the ventral tegmental area in the rat-anatomical substratum for integrative functions. *J Comp Neurol* 490:270-294.
- Ghanizadeh A, Derakhshan N, Berk M (2013) N-acetylcysteine versus placebo for treating nail biting, a double blind randomized placebo controlled clinical trial. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 12:223-228.
- Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Bahraini S, Keshavarzi Z, Firoozabadi A, Alavi Shoshtari A (2017) Efficacy of N-Acetylcysteine Augmentation on Obsessive Compulsive Disorder: A Multicenter Randomized Double Blind Placebo Controlled Clinical Trial. *Iranian journal of psychiatry* 12:134-141.
- Ghasemzadeh MB, Mueller C, Vasudevan P (2009) Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased glutamate receptor trafficking to the postsynaptic density after extended withdrawal period. *Neuroscience* 159:414-426.
- Giffen PJ, Small SE, Lambert S, Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies. (1991) Panic and indifference : the politics of Canada's drug laws : a study in the sociology of law. Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse.
- Goldberg JF (2001) Bipolar disorder with comorbid substance abuse: diagnosis, prognosis, and treatment. *J Psychiatr Pract* 7:109-122.
- Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ (2007) Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* 30:220-227.
- Grant JE, Odlaug BL, Kim SW (2009) N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 66:756-763.
- Griffiths RR, Findley JD, Brady JV, Dolan-Gutcher K, Robinson WW (1975) Comparison of progressive-ratio performance maintained by cocaine, methylphenidate and secobarbital. *Psychopharmacologia* 43:81-83.
- Grimm JW, Hope BT, Wise RA, Shaham Y (2001) Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature* 412:141-142.
- Guelfi JD, Crocq M-A, ebrary Inc., American Psychiatric Association. (2015) DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. In, 5e édition / Edition, pp 1 ressource en ligne (lvii, 1114 pages). Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson,.
- Hamid A (1998) Drugs in America : sociology, economics, and politics. Gaithersburg, Md.: Aspen Publishers.
- Han DD, Gu HH (2006) Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol* 6:6.
- Hao Y, Martin-Fardon R, Weiss F (2010) Behavioral and functional evidence of metabotropic glutamate receptor 2/3 and metabotropic glutamate receptor 5 dysregulation in cocaine-escalated rats: factor in the transition to dependence. *Biol Psychiatry* 68:240-248.

- Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA, Frazier TW, Tirouvanziam R (2012) A Randomized Controlled Pilot Trial of Oral N-Acetylcysteine in Children with Autism. *Biological Psychiatry* 71:956-961.
- Harrison AA, Gasparini F, Markou A (2002) Nicotine potentiation of brain stimulation reward reversed by DH beta E and SCH 23390, but not by eticlopride, LY 314582 or MPEP in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 160:56-66.
- Hastings TG (2009) The role of dopamine oxidation in mitochondrial dysfunction: implications for Parkinson's disease. *J Bioenerg Biomembr* 41:469-472.
- Haugeto O, Ullensvang K, Levy LM, Chaudhry FA, Honore T, Nielsen M, Lehre KP, Danbolt NC (1996) Brain glutamate transporter proteins form homomultimers. *J Biol Chem* 271:27715-27722.
- Heidbreder CA, Thompson AC, Shippenberg TS (1996) Role of extracellular dopamine in the initiation and long-term expression of behavioral sensitization to cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 278:490-502.
- Heidbreder CA, Babovic-Vuksanovic D, Shoaib M, Shippenberg TS (1995) Development of behavioral sensitization to cocaine: influence of kappa opioid receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 275:150-163.
- Hemby SE, Co C, Koves TR, Smith JE, Dworkin SI (1997) Differences in extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens during response-dependent and response-independent cocaine administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 133:7-16.
- Hemby SE, Tang W, Muly EC, Kuhar MJ, Howell L, Mash DC (2005) Cocaine-induced alterations in nucleus accumbens ionotropic glutamate receptor subunits in human and non-human primates. *J Neurochem* 95:1785-1793.
- Henry DJ, White FJ (1995) The persistence of behavioral sensitization to cocaine parallels enhanced inhibition of nucleus accumbens neurons. *J Neurosci* 15:6287-6299.
- Herculano-Houzel S (2011) Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: implications for neuronal activity, plasticity and evolution. *PLoS One* 6:e17514.
- Hernandez G, Khodami-Pour, Lévesque D, Rompré P-P (2015) Reduction in ventral midbrain NMDA receptors reveals two opposite modulatory roles for glutamate on reward. *Neuropsychopharmacology* 40:1682-1691.
- Hernandez G, Cossette M-P, Shizgal P, Rompré P-P (2016) Ventral midbrain NMDA receptor blockade: From enhanced reward and dopamine inactivation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 10:1-11.
- Hillhouse TM, Porter JH, Negus SS (2014) Dissociable effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonists ketamine and MK-801 on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 231:2705-2716.
- Hitzemann RJ, Tseng LF, Hitzemann BA, Sampath-Khanna S, Loh HH (1977) Effects of withdrawal from chronic amphetamine intoxication on exploratory and stereotyped behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 54:295-302.
- Hodebourg R, Murray JE, Fouyssac M, Puaud M, Everitt BJ, Belin D (2018) Heroin seeking becomes dependent on dorsal striatal dopaminergic mechanisms and can be decreased by N-acetylcysteine. *European Journal of Neuroscience*.
- Hodos W (1961) Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science* 134:943-944.
- Hoffmeister F (1979) Progressive-ratio performance in the rhesus monkey maintained by opiate infusions. *Psychopharmacology (Berl)* 62:181-186.

- Holdiness MR (1991) Clinical Pharmacokinetics of N-Acetylcysteine. *Clinical Pharmacokinetics* 20:123-134.
- Hotsenpiller G, Giorgetti M, Wolf ME (2001) Alterations in behaviour and glutamate transmission following presentation of stimuli previously associated with cocaine exposure. *Eur J Neurosci* 14:1843-1855.
- Huang C-C, Liang Y-C, Lee C-C, Hsu K-S (2015) Cocaine Withdrawal Impairs mGluR5-Dependent Long-Term Depression in Nucleus Accumbens Shell Neurons of Both Direct and Indirect Pathways. *Molecular Neurobiology* 52:1223-1233.
- Huestis MA, Darwin WD, Shimomura E, Lalani SA, Trinidad DV, Jenkins AJ, Cone EJ, Jacobs AJ, Smith ML, Paul BD (2007) Cocaine and Metabolites Urinary Excretion after Controlled Smoked Administration. *Journal of analytical toxicology* 31:462-468.
- Ikemoto S (2007) Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 56:27-78.
- Ikemoto S, Bonci A (2014) Neurocircuitry of drug reward. *Neuropharmacology* 76 Pt B:329-341.
- INSERM (2015) Addiction, du plaisir à la dépendance. In.
- Issels RD, Nagele A, Eckert KG, Wilmanns W (1988) Promotion of cystine uptake and its utilization for glutathione biosynthesis induced by cysteamine and N-acetylcysteine. *Biochem Pharmacol* 37:881-888.
- Ito R, Robbins TW, Everitt BJ (2004) Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nat Neurosci* 7:389-397.
- Ito R, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ (2002) Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci* 22:6247-6253.
- Ito R, Dalley JW, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ (2000) Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *J Neurosci* 20:7489-7495.
- Izenwasser S, Cox BM (1990) Daily cocaine treatment produces a persistent reduction of [3H]dopamine uptake in vitro in rat nucleus accumbens but not in striatum. *Brain Res* 531:338-341.
- Izenwasser S, Cox BM (1992) Inhibition of dopamine uptake by cocaine and nicotine: tolerance to chronic treatments. *Brain Res* 573:119-125.
- Jacobs EH, Smit AB, de Vries TJ, Schoffelmeer AN (2003) Neuroadaptive effects of active versus passive drug administration in addiction research. *Trends Pharmacol Sci* 24:566-573.
- Janak PH, Tye KM (2015) From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature* 517:284-292.
- Jastrzebska J, Frankowska M, Filip M, Atlas D (2016) N-acetylcysteine amide (AD4) reduces cocaine-induced reinstatement. *Psychopharmacology (Berl)* 233:3437-3448.
- Jin X, Semenova S, Yang L, Ardecky R, Sheffler DJ, Dahl R, Conn PJ, Cosford ND, Markou A (2010) The mGluR2 positive allosteric modulator BINA decreases cocaine self-administration and cue-induced cocaine-seeking and counteracts cocaine-induced enhancement of brain reward function in rats. *Neuropsychopharmacology* 35:2021-2036.
- Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM (1999) Building neural representations of habits. *Science* 286:1745-1749.

- John CS, Smith KL, Van't Veer A, Gompf HS, Carlezon WA, Jr., Cohen BM, Ongur D, Bechtholt-Gompf AJ (2012) Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacology* 37:2467-2475.
- Johnson DW, Glick SD (1993) Dopamine release and metabolism in nucleus accumbens and striatum of morphine-tolerant and nontolerant rats. *Pharmacol Biochem Behav* 46:341-347.
- Jongen-Relo AL, Voorn P, Groenewegen HJ (1994) Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. *Eur J Neurosci* 6:1255-1264.
- Kalivas PW (2009) The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature reviews Neuroscience* 10:561-572.
- Kalivas PW, Stewart J (1991) Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Brain Res Rev* 16:223-244.
- Kalivas PW, Duffy P (1995) D1 receptors modulate glutamate transmission in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 15:5379-5388.
- Kalivas PW, Sorg BA, Hooks MS (1993) The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav Pharmacol* 4:315-334.
- Kammermeier PJ (2006) Surface clustering of metabotropic glutamate receptor 1 induced by long Homer proteins. *BMC Neurosci* 7:1.
- Karila L (2004) Psychiatrie, pédopsychiatrie, addictologie conforme au programme 2004 [préf. du Pr Michel Renaud]. Paris: Vernazobres-Grego.
- Karler R, Calder LD, Chaudhry IA, Turkanis SA (1989) Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sci* 45:599-606.
- Karreman M, Westerink BH, Moghaddam B (1996) Excitatory amino acid receptors in the ventral tegmental area regulate dopamine release in the ventral striatum. *J Neurochem* 67:601-607.
- Kau KS, Madayag A, Mantsch JR, Grier MD, Abdulhameed O, Baker DA (2008) Blunted cystine-glutamate antiporter function in the nucleus accumbens promotes cocaine-induced drug seeking. *Neuroscience* 155:530-537.
- Kauhanen J, Hallikainen T, Tuomainen TP, Koulu M, Karvonen MK, Salonen JT, Tiihonen J (2000) Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 24:135-139.
- Kawa AB, Bentzley BS, Robinson TE (2016) Less is more: prolonged intermittent access cocaine self-administration produces incentive-sensitization and addiction-like behavior. *Psychopharmacology* 233:3587-3602.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC (1995) Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 18:527-535.
- Kedia S, Sell MA, Relyea G (2007) Mono- versus polydrug abuse patterns among publicly funded clients. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 2:33-33.
- Kenny PJ, Gasparini F, Markou A (2003a) Group II metabotropic and alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)/kainate glutamate receptors regulate the deficit in brain reward function associated with nicotine withdrawal in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 306:1068-1076.

- Kenny PJ, Polis I, Koob GF, Markou A (2003b) Low dose cocaine self-administration transiently increases but high dose cocaine persistently decreases brain reward function in rats. *Eur J Neurosci* 17:191-195.
- Kenny PJ, Boutrel B, Gasparini F, Koob GF, Markou A (2005) Metabotropic glutamate 5 receptor blockade may attenuate cocaine self-administration by decreasing brain reward function in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 179:247-254.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-627.
- Khan M, Sekhon B, Jatana M, Giri S, Gilg AG, Sekhon C, Singh I, Singh AK (2004) Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke. *J Neurosci Res* 76:519-527.
- King GR, Joyner C, Ellinwood EH, Jr. (1994) Continuous or intermittent cocaine administration: effects of flupenthixol treatment during withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 49:883-889.
- Kintz P (2012) *Traité de toxicologie médico-judiciaire* préface du professeur R. Wennig [par Nathalie Allibe, Delphine Allorge, Jean-Claude Alvarez, et al.], 2e éd. revue et augmentée Edition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson.
- Kishi T, Tsumori T, Yokota S, Yasui Y (2006) Topographical projection from the hippocampal formation to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 496:349-368.
- Knackstedt LA, Kalivas PW (2007) Extended access to cocaine self-administration enhances drug-primed reinstatement but not behavioral sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 322:1103-1109.
- Knackstedt LA, Melendez RI, Kalivas PW (2010a) Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine seeking. *Biol Psychiatry* 67:81-84.
- Knackstedt LA, Trantham-Davidson HL, Schwendt M (2014) The role of ventral and dorsal striatum mGluR5 in relapse to cocaine-seeking and extinction learning. *Addict Biol* 19:87-101.
- Knackstedt LA, Moussawi K, Lalumiere R, Schwendt M, Klugmann M, Kalivas PW (2010b) Extinction training after cocaine self-administration induces glutamatergic plasticity to inhibit cocaine seeking. *J Neurosci* 30:7984-7992.
- Knickelbein RG, Seres T, Lam G, Johnston RB, Jr., Warshaw JB (1997) Characterization of multiple cysteine and cystine transporters in rat alveolar type II cells. *Am J Physiol* 273:L1147-1155.
- Kokkinidis L, McCarter BD (1990) Postcocaine depression and sensitization of brain-stimulation reward: analysis of reinforcement and performance effects. *Pharmacol Biochem Behav* 36:463-471.
- Koob G, Kreek MJ (2007) Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry* 164:1149-1159.
- Koob GF (2017) Antireward, compulsivity, and addiction: seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 234:1315-1332.
- Koob GF, Le Moal M (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278:52-58.

- Koob GF, Le Moal M (2005) Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* 8:1442-1444.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35:217-238.
- Koob GF, Volkow ND (2016) Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 3:760-773.
- Kory RC, Hirsch SR, Giraldo J (1968) Nebulization of N-acetylcysteine combined with a bronchodilator in patients with chronic bronchitis. A controlled study. *Dis Chest* 54:504-509.
- Koya E, Uejima JL, Wihbey KA, Bossert JM, Hope BT, Shaham Y (2009) Role of ventral medial prefrontal cortex in incubation of cocaine craving. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1:177-185.
- Kretschmer BD (1999) Modulation of the mesolimbic dopamine system by glutamate: role of NMDA receptors. *J Neurochem* 73:839-848.
- Kuhar MJ, Ritz MC, Boja JW (1991) The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* 14:299-302.
- Kumaresan V, Yuan M, Yee J, Famous KR, Anderson SM, Schmidt HD, Pierce RC (2009) Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists attenuate cocaine priming- and cue-induced reinstatement of cocaine seeking. *Behav Brain Res* 202:238-244.
- Kupchik YM, Moussawi K, Tang XC, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, Ogburn KB, Kalivas PW (2012) The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biol Psychiatry* 71:978-986.
- Labrousse A (2003) Dictionnaire géopolitique des drogues : la drogue dans 134 pays : productions, trafics, conflits, usages. Bruxelles: De Boeck.
- Lacoste J, Pedrera-Melgire M, Charles-Nicolas A, Ballon N (2010) [Cocaine and alcohol: a risky association]. *Presse Med* 39:291-302.
- Lacoste J, Delavenne-Garcia H, Charles-Nicolas A, Duarte Garcia F, Jehel L (2012) [Addiction to cocaine and other stimulants]. *Presse Med* 41:1209-1220.
- Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasylink S, Malison RT, Sanacora G, Krystal JH, Coric V (2006) N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 184:254-256.
- Lammel S, Lim BK, Malenka RC (2014) Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology* 76 Pt B:351-359.
- Lammel S, Ion DI, Roeper J, Malenka RC (2011) Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron* 70:855-862.
- Lammel S, Lim BK, Ran C, Huang KW, Betley MJ, Tye KM, Deisseroth K, Malenka RC (2012) Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature* 491:212-217.
- LaRowe SD, Kalivas PW (2010) The Role of N-Acetylcysteine in Inhibiting Responding During Extinction in Rats Trained to Self-Administer Cocaine. *The open addiction journal* 3:88-91.
- LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ (2013) A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine in the Treatment of Cocaine Dependence. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* 22:443-452.

- LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, Saladin M, McRae A, Brady K (2006) Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict* 15:105-110.
- LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Brady K, Kalivas PW, Malcolm R (2007) Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 164:1115-1117.
- Larson EB, Wissman AM, Loriaux AL, Kourrich S, Self DW (2015) Optogenetic stimulation of accumbens shell or shell projections to lateral hypothalamus produce differential effects on the motivation for cocaine. *J Neurosci* 35:3537-3543.
- Lecca D, Cacciapaglia F, Valentini V, Acquas E, Di Chiara G (2007) Differential neurochemical and behavioral adaptation to cocaine after response contingent and noncontingent exposure in the rat. *Psychopharmacology* 191:653-667.
- Lett BT (1989) Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 98:357-362.
- Leyton M, Casey KF, Delaney JS, Kolivakis T, Benkelfat C (2005) Cocaine craving, euphoria, and self-administration: a preliminary study of the effect of catecholamine precursor depletion. *Behav Neurosci* 119:1619-1627.
- Li Y, Hu XT, Berney TG, Vartanian AJ, Stine CD, Wolf ME, White FJ (1999) Both glutamate receptor antagonists and prefrontal cortex lesions prevent induction of cocaine sensitization and associated neuroadaptations. *Synapse* 34:169-180.
- Liechti ME, Markou A (2007) Metabotropic glutamate 2/3 receptor activation induced reward deficits but did not aggravate brain reward deficits associated with spontaneous nicotine withdrawal in rats. *Biochem Pharmacol* 74:1299-1307.
- Liu Y, Roberts DCS, Morgan D (2005) Effects of extended-access self-administration and deprivation on breakpoints maintained by cocaine in rats. *Psychopharmacology* 179:644-651.
- Llorca A (2011) *La France face à la cocaïne : dispositif et actions extérieurs*. Paris: Harmattan.
- Lowinson JH (1997) *Substance abuse : a comprehensive textbook*, 3rd Edition. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Lu L, Grimm JW, Shaham Y, Hope BT (2003) Molecular neuroadaptations in the accumbens and ventral tegmental area during the first 90 days of forced abstinence from cocaine self-administration in rats. *J Neurochem* 85:1604-1613.
- Luscher C (2016) The Emergence of a Circuit Model for Addiction. *Annu Rev Neurosci* 39:257-276.
- Madayag A, Lobner D, Kau KS, Mantsch JR, Abdulhameed O, Hearing M, Grier MD, Baker DA (2007) Repeated N-acetylcysteine administration alters plasticity-dependent effects of cocaine. *J Neurosci* 27:13968-13976.
- Magalhaes PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K, Jeavons S, Schapkaite I, Anderson-Hunt M, Berk M (2011) N-acetylcysteine for major depressive episodes in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 33:374-378.
- Mahmoud KM, Ammar AS (2011) Effect of N-acetylcysteine on cardiac injury and oxidative stress after abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:1015-1021.
- Maldonado-Irizarry CS, Stellar JR, Kelley AE (1994) Effects of cocaine and GBR-12909 on brain stimulation reward. *Pharmacol Biochem Behav* 48:915-920.

- Mantsch JR, Baker DA, Funk D, Lê AD, Shaham Y (2015) Stress-Induced Reinstatement of Drug Seeking: 20 Years of Progress. *Neuropsychopharmacology* 41:335.
- Manzoni O, Michel JM, Bockaert J (1997) Metabotropic glutamate receptors in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 9:1514-1523.
- Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ (2007) An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:389-394.
- Markou A, Koob GF (1991) Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 4:17-26.
- Markou A, Koob GF (1992) Construct validity of a self-stimulation threshold paradigm: effects of reward and performance manipulations. *Physiol Behav* 51:111-119.
- Marquez J, Campos-Sandoval JA, Penalver A, Mates JM, Segura JA, Blanco E, Alonso FJ, de Fonseca FR (2017) Glutamate and Brain Glutaminases in Drug Addiction. *Neurochem Res* 42:846-857.
- Martin-Fardon R, Baptista MA, Dayas CV, Weiss F (2009) Dissociation of the effects of MTEP [3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]piperidine] on conditioned reinstatement and reinforcement: comparison between cocaine and a conventional reinforcer. *J Pharmacol Exp Ther* 329:1084-1090.
- Martin M, Chen BT, Hopf FW, Bowers MS, Bonci A (2006) Cocaine self-administration selectively abolishes LTD in the core of the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 9:868-869.
- Marusich JA, Wiley JL (2012) Rimonabant abolishes sensitivity to workload changes in a progressive ratio procedure. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 101:575-580.
- Mathe JM, Nomikos GG, Schilstrom B, Svensson TH (1998) Non-NMDA excitatory amino acid receptors in the ventral tegmental area mediate systemic dizocilpine (MK-801) induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurosci Res* 51:583-592.
- Mattson BJ, Koya E, Simmons DE, Mitchell TB, Berkow A, Crombag HS, Hope BT (2008) Context-specific sensitization of cocaine-induced locomotor activity and associated neuronal ensembles in rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 27:202-212.
- McBean GJ (2002) Cerebral cystine uptake: a tale of two transporters. *Trends Pharmacol Sci* 23:299-302.
- McCaddon A, Davies G (2005) Co-administration of N-acetylcysteine, vitamin B12 and folate in cognitively impaired hyperhomocysteinaemic patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 20:998-1000.
- McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM (2014) Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs* 28:95-106.
- McCutcheon JE, Wang X, Tseng KY, Wolf ME, Marinelli M (2011) Calcium-Permeable AMPA Receptors Are Present in Nucleus Accumbens Synapses after Prolonged Withdrawal from Cocaine Self-Administration But Not Experimenter-Administered Cocaine. *The Journal of Neuroscience* 31:5737-5743.
- McFarland K, Lapish CC, Kalivas PW (2003) Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 23:3531-3537.

- McFarland K, Davidge SB, Lapish CC, Kalivas PW (2004) Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci* 24:1551-1560.
- McLaughlin J, See RE (2003) Selective inactivation of the dorsomedial prefrontal cortex and the basolateral amygdala attenuates conditioned-cued reinstatement of extinguished cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 168:57-65.
- Meldrum BS (2000) Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr* 130:1007S-1015S.
- Mendelson JH, Sholar M, Mello NK, Teoh SK, Sholar JW (1998) Cocaine tolerance: behavioral, cardiovascular, and neuroendocrine function in men. *Neuropsychopharmacology* 18:263-271.
- Merle S, Lert F, Padra I, Pierre-Louis K, Observatoire de la Santé de la Martinique. . Fort de France FRA, Centre d'Information et de Ressources sur les Drogues et les Dépendances de la Martinique. . Fort de France FRA, Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie. . Paris FRAC (2008) Enquête CAME. Crack à la Martinique : état des lieux. Point de vue de la population, profils et trajectoires des usagers. In, p 64p. Fort-de-France: OSM.
- MILDECA (2015) Qu'est ce qu'une addiction. In.
- Milner PM (1989) The discovery of self-stimulation and other stories. *Neurosci Biobehav Rev* 13:61-67.
- Minogianis EA, Levesque D, Samaha AN (2013) The speed of cocaine delivery determines the subsequent motivation to self-administer the drug. *Neuropsychopharmacology* 38:2644-2656.
- Monti DA, Zabrecky G, Kremens D, Liang T-W, Wintering NA, Cai J, Wei X, Bazzan AJ, Zhong L, Bowen B, Intenzo CM, Iacovitti L, Newberg AB (2016) N-Acetyl Cysteine May Support Dopamine Neurons in Parkinson's Disease: Preliminary Clinical and Cell Line Data. *PLoS ONE* 11:e0157602.
- Moore JM, Casale JF (1994) In-depth chromatographic analyses of illicit cocaine and its precursor, coca leaves. *J Chromatogr A* 674:165-205.
- Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK (2005) Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci* 25:6389-6393.
- Morani AS, Schenk S, Prisinzano TE, Kivell BM (2012) A single injection of a novel kappa opioid receptor agonist salvinorin A attenuates the expression of cocaine-induced behavioral sensitization in rats. *Behav Pharmacol* 23:162-170.
- Morgan D, Roberts DC (2004) Sensitization to the reinforcing effects of cocaine following binge-abstinent self-administration. *Neurosci Biobehav Rev* 27:803-812.
- Morgan D, Smith MA, Roberts DCS (2005) Binge self-administration and deprivation produces sensitization to the reinforcing effects of cocaine in rats. *Psychopharmacology* 178:309-316.
- Morgan D, Brebner K, Lynch WJ, Roberts DC (2002) Increases in the reinforcing efficacy of cocaine after particular histories of reinforcement. *Behav Pharmacol* 13:389-396.
- Morishima Y, Miyakawa T, Furuyashiki T, Tanaka Y, Mizuma H, Nakanishi S (2005) Enhanced cocaine responsiveness and impaired motor coordination in metabotropic glutamate receptor subtype 2 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:4170-4175.

- Moussawi K, Kalivas PW (2010) Group II metabotropic glutamate receptors (mGlu2/3) in drug addiction. *Eur J Pharmacol* 639:115-122.
- Moussawi K, Pacchioni A, Moran M, Olive MF, Gass JT, Lavin A, Kalivas PW (2009) N-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nat Neurosci* 12:182-189.
- Moussawi K, Zhou W, Shen H, Reichel CM, See RE, Carr DB, Kalivas PW (2011) Reversing cocaine-induced synaptic potentiation provides enduring protection from relapse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:385-390.
- Muller CA, Geisel O, Banas R, Heinz A (2014) Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother* 15:471-481.
- Muller Ewald VA, LaLumiere RT (2017) Neural systems mediating the inhibition of cocaine-seeking behaviors. *Pharmacol Biochem Behav*.
- Murray JE, Everitt BJ, Belin D (2012a) N-Acetylcysteine reduces early- and late-stage cocaine seeking without affecting cocaine taking in rats. *Addict Biol* 17:437-440.
- Murray JE, Lacoste J, Belin D (2012b) N-Acetylcysteine as a Treatment for Addiction. In: *Addictions: From Pathophysiology to Treatment*, pp 335–380.
- Murray JE, Belin-Rauscent A, Simon M, Giuliano C, Benoit-Marand M, Everitt BJ, Belin D (2015) Basolateral and central amygdala differentially recruit and maintain dorsolateral striatum-dependent cocaine-seeking habits. *Nat Commun* 6:10088.
- Nair-Roberts RG, Chatelain-Badie SD, Benson E, White-Cooper H, Bolam JP, Ungless MA (2008) Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience* 152:1024-1031.
- Nakahara D, Ozaki N, Kapoor V, Nagatsu T (1989a) The effect of uptake inhibition on dopamine release from the nucleus accumbens of rats during self- or forced stimulation of the medial forebrain bundle: a microdialysis study. *Neurosci Lett* 104:136-140.
- Nakahara D, Ozaki N, Miura Y, Miura H, Nagatsu T (1989b) Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* 495:178-181.
- Narayanan S, Willins D, Dalia A, Wallace L, Uretsky N (1996) Role of dopaminergic mechanisms in the stimulatory effects of MK-801 injected into the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 54:565-573.
- Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, Riella MC, Lindholm B, Anderstam B (2010) Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study. *Perit Dial Int* 30:336-342.
- Negus SS, Miller LL (2014) Intracranial self-stimulation to evaluate abuse potential of drugs. *Pharmacol Rev* 66:869-917.
- Neisewander JL, Baker DA, Fuchs RA, Tran-Nguyen LT, Palmer A, Marshall JF (2000) Fos protein expression and cocaine-seeking behavior in rats after exposure to a cocaine self-administration environment. *J Neurosci* 20:798-805.
- NIDA (2014) *Drugs, Brains, and Behavior: The Science of Addiction*. In.
- Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi M-R, Akhondzadeh S (2015) N-Acetylcysteine as an Adjunctive Therapy to Risperidone for Treatment of Irritability in Autism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Clinical Neuropharmacology* 38:11-17.

- Nomikos GG, Spyraiki C (1988) Cocaine-induced place conditioning: importance of route of administration and other procedural variables. *Psychopharmacology (Berl)* 94:119-125.
- Ntamati NR, Lüscher C (2016) VTA Projection Neurons Releasing GABA and Glutamate in the Dentate Gyrus. *eNeuro* 3:ENEURO.0137-0116.2016.
- Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (2017) Rapport européen sur les drogues 2017: Tendances et évolutions. Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne.
- Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (2017) Rapport mondial sur les drogues 2017. Vienne: Nations Unies.
- Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47:419-427.
- Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J, Bolme P (1988) Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 34:77-82.
- Panlilio LV, Goldberg SR (2007) Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. *Addiction* 102:1863-1870.
- Parkinson JA, Olmstead MC, Burns LH, Robbins TW, Everitt BJ (1999) Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J Neurosci* 19:2401-2411.
- Parsons LH, Justice JB, Jr. (1993) Serotonin and dopamine sensitization in the nucleus accumbens, ventral tegmental area, and dorsal raphe nucleus following repeated cocaine administration. *J Neurochem* 61:1611-1619.
- Paterson NE, Markou A (2003) Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport* 14:2229-2232.
- Paulson PE, Robinson TE (1995) Amphetamine-induced time-dependent sensitization of dopamine neurotransmission in the dorsal and ventral striatum: a microdialysis study in behaving rats. *Synapse* 19:56-65.
- Paulson PE, Camp DM, Robinson TE (1991) Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 103:480-492.
- Pavlov IP, Anrep GVLv (1927) Conditioned reflexes; an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. [London]: Oxford University Press: Humphrey Milford.
- Paxinos G, Watson C (2005) The rat brain in stereotaxic coordinates. In, 5th Edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press,.
- Paydary K, Akamalo A, Ahmadipour A, Pishgar F, Emamzadehfard S, Akhondzadeh S (2016) N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 41:214-219.
- Peele S (1985a) How can addiction occur with other than drug involvements? *Br J Addict* 80:23-25.
- Peele S (1985b) The meaning of addiction : compulsive experience and its interpretation. Lexington, Mass. ;
- Toronto: Lexington Books.
- Peele S, Brodsky A (1975) Love and addiction, 1st Edition. New York: Taplinger Pub. Co.

- Peters J, Kalivas PW (2006) The group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY379268, inhibits both cocaine- and food-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 186:143-149.
- Peters J, LaLumiere RT, Kalivas PW (2008) Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *J Neurosci* 28:6046-6053.
- Pierce RC, Bell K, Duffy P, Kalivas PW (1996) Repeated cocaine augments excitatory amino acid transmission in the nucleus accumbens only in rats having developed behavioral sensitization. *J Neurosci* 16:1550-1560.
- Pikkarainen M, Ronkko S, Savander V, Insausti R, Pitkanen A (1999) Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *J Comp Neurol* 403:229-260.
- Pilc A, Chaki S, Nowak G, Witkin JM (2008) Mood disorders: regulation by metabotropic glutamate receptors. *Biochem Pharmacol* 75:997-1006.
- Pomierny-Chamiolo L, Miszkiel J, Frankowska M, Mizera J, Filip M (2017a) Neuroadaptive changes in metabotropic glutamate mGlu2/3R expression during different phases of cocaine addiction in rats. *Pharmacological Reports*.
- Pomierny-Chamiolo L, Miszkiel J, Frankowska M, Bystrowska B, Filip M (2017b) Cocaine self-administration, extinction training and drug-induced relapse change metabotropic glutamate mGlu5 receptors expression: Evidence from radioligand binding and immunohistochemistry assays. *Brain Research* 1655:66-76.
- Pomierny-Chamiolo L, Rup K, Pomierny B, Niedzielska E, Kalivas PW, Filip M (2014) Metabotropic glutamatergic receptors and their ligands in drug addiction. *Pharmacol Ther* 142:281-305.
- Pousset M, Observatoire français des drogues et des toxicomanies (2012) *Cocaïne, données essentielles sous la direction de Maud Pousset*. Saint-Denis-La Plaine: Ofdt.
- Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT (1977) Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 2:432-434.
- Pulvirenti L, Swerdlow NR, Koob GF (1989) Microinjection of a glutamate antagonist into the nucleus accumbens reduces psychostimulant locomotion in rats. *Neurosci Lett* 103:213-218.
- Pulvirenti L, Swerdlow NR, Koob GF (1991) Nucleus accumbens NMDA antagonist decreases locomotor activity produced by cocaine, heroin or accumbens dopamine, but not caffeine. *Pharmacol Biochem Behav* 40:841-845.
- Qi J, Zhang S, Wang HL, Wang H, de Jesus Aceves Buendia J, Hoffman AF, Lupica CR, Seal RP, Morales M (2014) A glutamatergic reward input from the dorsal raphe to ventral tegmental area dopamine neurons. *Nat Commun* 5:5390.
- Rahman S, Zhang J, Engleman EA, Corrigall WA (2004) Neuroadaptive changes in the mesoaccumbens dopamine system after chronic nicotine self-administration: a microdialysis study. *Neuroscience* 129:415-424.
- Raichle ME, Gusnard DA (2002) Appraising the brain's energy budget. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:10237-10239.
- Ramirez-Nino AM, D'Souza MS, Markou A (2013) N-acetylcysteine decreased nicotine self-administration and cue-induced reinstatement of nicotine seeking in rats: comparison with the effects of N-acetylcysteine on food responding and food seeking. *Psychopharmacology (Berl)* 225:473-482.

- Ranaldi R, Bauco P, Wise RA (1997) Synergistic effects of cocaine and dizocilpine (MK-801) on brain stimulation reward. *Brain Res* 760:231-237.
- Reed SC, Haney M, Evans SM, Vadhan NP, Rubin E, Foltin RW (2009) Cardiovascular and subjective effects of repeated smoked cocaine administration in experienced cocaine users. *Drug Alcohol Depend* 102:102-107.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264:2511-2518.
- Reichel CM, Moussawi K, Do PH, Kalivas PW, See RE (2011) Chronic N-acetylcysteine during abstinence or extinction after cocaine self-administration produces enduring reductions in drug seeking. *J Pharmacol Exp Ther* 337:487-493.
- Reissner KJ, Gipson CD, Tran PK, Knackstedt LA, Scofield MD, Kalivas PW (2015) Glutamate transporter GLT-1 mediates N-acetylcysteine inhibition of cocaine reinstatement. *Addict Biol* 20:316-323.
- Remington R, Chan A, Paskavitz J, Shea TB (2009) Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for moderate-stage to later-stage Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 24:27-33.
- Retailleau M (2015) Quand les publicités vantaient les mérites des drogues dures. In.
- Richard D (1994) *La coca et la cocaïne*, 1re éd. Edition. Paris: Presses universitaires de France.
- Richard D, Senon J-L (1999) *Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances*. Paris: Larousse.
- Richard D, Senon J-L, Valleur M (2004) *Dictionnaire des drogues et des dépendances*, Nouv. éd. Edition. Paris: Larousse.
- Richardson NR, Roberts DC (1996) Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J Neurosci Methods* 66:1-11.
- Risner ME, Silcox DL (1981) Psychostimulant self-administration by beagle dogs in a progressive-ratio paradigm. *Psychopharmacology (Berl)* 75:25-30.
- Robbins TW, Everitt BJ (1999) Drug addiction: bad habits add up. *Nature* 398:567-570.
- Roberts DCS, Morgan D, Liu Y (2007) How to make a rat addicted to cocaine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31:1614-1624.
- Robinson TE, Becker JB (1986) Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res* 396:157-198.
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18:247-291.
- Robinson TE, Berridge KC (2008) The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363:3137-3146.
- Robinson TE, Jurson PA, Bennett JA, Bentgen KM (1988) Persistent sensitization of dopamine neurotransmission in ventral striatum (nucleus accumbens) produced by prior experience with (+)-amphetamine: a microdialysis study in freely moving rats. *Brain Res* 462:211-222.
- Rodriguez-Barata A, Tosti A, Rodríguez-Pichardo A, Camacho-Martínez F (2012) N-acetylcysteine in the treatment of trichotillomania. *International Journal of Trichology* 4:176-178.

- Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL (1992) Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* 221:227-234.
- Rothman RB, Glowa JR (1995) A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development. *Focus on GBR 12909. Mol Neurobiol* 11:1-19.
- Rozaire C, Guillou Landreat M, Grall-Bronnec M, Rocher B, Vénisse J-L (2009) Qu'est-ce que l'addiction ? *Archives de politique criminelle* 31:9-23.
- Samaha AN, Li Y, Robinson TE (2002) The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization. *J Neurosci* 22:3244-3250.
- Samaha AN, Mallet N, Ferguson SM, Gonon F, Robinson TE (2004) The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci* 24:6362-6370.
- Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M (2013) The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta* 1830:4117-4129.
- Sattler R, Tymianski M (2001) Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Mol Neurobiol* 24:107-129.
- Scalley RD, Conner CS (1978) Acetaminophen poisoning: a case report of the use of acetylcysteine. *Am J Hosp Pharm* 35:964-967.
- Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, van den Brink W, Goudriaan AE (2012) N-Acetylcysteine Normalizes Glutamate Levels in Cocaine-Dependent Patients: A Randomized Crossover Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Neuropsychopharmacology* 37:2143.
- Schmidt HD, Pierce RC (2010) Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: potential therapeutic targets for craving and addiction. *Ann N Y Acad Sci* 1187:35-75.
- Schulte MHJ, Wiers RW, Boendermaker WJ, Goudriaan AE, van den Brink W, van Deursen DS, Friese M, Brede E, Waters AJ (2018) The effect of N-acetylcysteine and working memory training on cocaine use, craving and inhibition in regular cocaine users: correspondence of lab assessments and Ecological Momentary Assessment. *Addictive Behaviors* 79:24-31.
- Schuster CR, Thompson T (1969) Self administration of and behavioral dependence on drugs. *Annu Rev Pharmacol* 9:483-502.
- Scofield MD, Heinsbroek JA, Gipson CD, Kupchik YM, Spencer S, Smith AC, Roberts-Wolfe D, Kalivas PW (2016) The Nucleus Accumbens: Mechanisms of Addiction across Drug Classes Reflect the Importance of Glutamate Homeostasis. *Pharmacol Rev* 68:816-871.
- See RE, Elliott JC, Feltenstein MW (2007) The role of dorsal vs ventral striatal pathways in cocaine-seeking behavior after prolonged abstinence in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 194:321-331.
- Shalev U, Grimm JW, Shaham Y (2002) Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev* 54:1-42.
- Shinonaga Y, Takada M, Mizuno N (1994) Topographic organization of collateral projections from the basolateral amygdaloid nucleus to both the prefrontal cortex and nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience* 58:389-397.
- Siegel GJ (2006) *Basic neurochemistry : molecular, cellular and medical aspects*, 7th Edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier.

- Sinha R (2001) How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl)* 158:343-359.
- Slattery DA, Markou A, Cryan JF (2007) Evaluation of reward processes in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 190:555-568.
- Smaga I, Pomierny B, Krzyzanowska W, Pomierny-Chamiolo L, Miszkiet J, Niedzielska E, Ogorka A, Filip M (2012) N-acetylcysteine possesses antidepressant-like activity through reduction of oxidative stress: behavioral and biochemical analyses in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39:280-287.
- Solomon RL (1980) The opponent-process theory of acquired motivation: the costs of pleasure and the benefits of pain. *Am Psychol* 35:691-712.
- Solomon RL, Corbit JD (1974) An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 81:119-145.
- Spanagel R (2017) Animal models of addiction. *Dialogues Clin Neurosci* 19:247-258.
- Spencer S, Kalivas PW (2017) Glutamate Transport: A New Bench to Bedside Mechanism for Treating Drug Abuse. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:797-812.
- Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Phillipon A, Sha J, Chyderiotis S (2018) Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. In.
- Stefanik MT, Kalivas PW (2013) Optogenetic dissection of basolateral amygdala projections during cue-induced reinstatement of cocaine seeking. *Front Behav Neurosci* 7:213.
- Stefanik MT, Kupchik YM, Kalivas PW (2016) Optogenetic inhibition of cortical afferents in the nucleus accumbens simultaneously prevents cue-induced transient synaptic potentiation and cocaine-seeking behavior. *Brain Struct Funct* 221:1681-1689.
- Stefanik MT, Moussawi K, Kupchik YM, Smith KC, Miller RL, Huff ML, Deisseroth K, Kalivas PW, LaLumiere RT (2013) Optogenetic inhibition of cocaine seeking in rats. *Addict Biol* 18:50-53.
- Stewart J, Badiani A (1993) Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behavioural Pharmacology* 4:289-312.
- Strawn JR, Saldana SN (2012) Treatment with adjunctive N-acetylcysteine in an adolescent with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant anxiety. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22:472-473.
- Sunitha K, Hemshekhar M, Thushara RM, Santhosh MS, Yariswamy M, Kemparaju K, Girish KS (2013) N-Acetylcysteine amide: a derivative to fulfill the promises of N-Acetylcysteine. *Free Radic Res* 47:357-367.
- Suto N, Tanabe LM, Austin JD, Creekmore E, Pham CT, Vezina P (2004) Previous exposure to psychostimulants enhances the reinstatement of cocaine seeking by nucleus accumbens AMPA. *Neuropsychopharmacology* 29:2149-2159.
- Sutton MA, Schmidt EF, Choi KH, Schad CA, Whisler K, Simmons D, Karanian DA, Monteggia LM, Neve RL, Self DW (2003) Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behaviour. *Nature* 421:70-75.
- Szumliński KK, Abernathy KE, Oleson EB, Klugmann M, Lominac KD, He DY, Ron D, During M, Kalivas PW (2006) Homer isoforms differentially regulate cocaine-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 31:768-777.
- Tang W, Wesley M, Freeman WM, Liang B, Hemby SE (2004) Alterations in ionotropic glutamate receptor subunits during binge cocaine self-administration and withdrawal in rats. *J Neurochem* 89:1021-1033.

- Taylor M, Bhagwandas K (2014) N-acetylcysteine in trichotillomania: a panacea for compulsive skin disorders? *Br J Dermatol* 171:1253-1255.
- Thomsen M, Han DD, Gu HH, Caine SB (2009) Lack of cocaine self-administration in mice expressing a cocaine-insensitive dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 331:204-211.
- Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, Ryyanen OP, Koulu M, Karvonen MK, Pohjalainen T, Syvalahti E, Hietala J (1999) Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry* 4:286-289.
- Tilley MR, O'Neill B, Han DD, Gu HH (2009) Cocaine does not produce reward in absence of dopamine transporter inhibition. *Neuroreport* 20:9-12.
- Traoré I, Pica L, Camirand H, Cazale L, Berthelot M, Plante N, Courtemanche R, Institut de la statistique du Québec (2014) Enquête québécoise sur le tabac, l'alcool, la drogue et le jeu chez les élèves du secondaire, 2013 : évolution des comportements au cours des 15 dernières années. In: Santé, p 1 ressource en ligne (208 pages). Québec (Québec): Institut de la statistique du Québec,.
- Tzschentke TM, Schmidt WJ (1998) The development of cocaine-induced behavioral sensitization is affected by discrete quinolinic acid lesions of the prelimbic medial prefrontal cortex. *Brain Res* 795:71-76.
- Tzschentke TM, Schmidt WJ (2000) Differential effects of discrete subarea-specific lesions of the rat medial prefrontal cortex on amphetamine- and cocaine-induced behavioural sensitization. *Cereb Cortex* 10:488-498.
- Vanderschuren LJ, Kalivas PW (2000) Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 151:99-120.
- Vanderschuren LJ, Everitt BJ (2004a) Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science* 305:1017-1019.
- Vanderschuren LJ, Everitt BJ (2004b) Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science* 305:1017-1019.
- Veinante P (2009) Complexe amygdalien, douleurs et analgésie. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 10:292-302.
- Verdejo-García A, Fernandez-Serrano M, Tirapu-Ustarroz J (2013) Denial and Lack of Awareness in Substance Dependence: Insights from the Neuropsychology of Addiction.
- Vezina P (2004) Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 27:827-839.
- Vezina P, Lorrain DS, Arnold GM, Austin JD, Suto N (2002) Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity promotes the pursuit of amphetamine. *J Neurosci* 22:4654-4662.
- Volkow ND, Baler RD (2014) Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology* 76 Pt B:235-249.
- Volkow Nora D, Morales M (2015) The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162:712-725.
- Volkow ND, Koob GF, McLellan AT (2016) Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *New England Journal of Medicine* 374:363-371.

- Volkow ND, Ding Y, Fowler JS, et al. (1995) Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry* 52:456-463.
- Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A (1991) Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 148:621-626.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, Hitzemann R, Pappas NR (1999a) Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 291:409-415.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Pappas N (1999b) Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *Am J Psychiatry* 156:19-26.
- Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Wong C, Ding YS, Hitzemann R, Swanson JM, Kalivas P (2005) Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neurosci* 25:3932-3939.
- Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Logan J, Alexoff DL, Jayne M, Fowler JS, Wong C, Yin P, Du C (2014) Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Molecular Psychiatry* 19:1037.
- Wakabayashi KT, Weiss MJ, Pickup KN, Robinson TE (2010) Rats markedly escalate their intake and show a persistent susceptibility to reinstatement only when cocaine is injected rapidly. *J Neurosci* 30:11346-11355.
- Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, Hitzemann RJ, Pappas NR, Wong CT, Felder C (1999) Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci* 64:775-784.
- Wang X, Moussawi K, Knackstedt L, Shen H, Kalivas PW (2013) Role of mGluR5 neurotransmission in reinstated cocaine-seeking. *Addict Biol* 18:40-49.
- Ward SJ, Lack C, Morgan D, Roberts DC (2006) Discrete-trials heroin self-administration produces sensitization to the reinforcing effects of cocaine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 185:150-159.
- Wassum KM, Izquierdo A (2015) The basolateral amygdala in reward learning and addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 57:271-283.
- Wee S, Mandyam CD, Lekic DM, Koob GF (2008) α 1-Noradrenergic system role in increased motivation for cocaine intake in rats with prolonged access. *European Neuropsychopharmacology* 18:303-311.
- Weeks JR (1962) Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science* 138:143-144.
- Wellman PJ, Elliott AE, Barbee S, Hollas CN, Clifford PS, Nation JR (2008) Lobeline attenuates progressive ratio breakpoint scores for intracranial self-stimulation in rats. *Physiol Behav* 93:952-957.
- White FJ, Hu XT, Zhang XF, Wolf ME (1995) Repeated administration of cocaine or amphetamine alters neuronal responses to glutamate in the mesoaccumbens dopamine system. *J Pharmacol Exp Ther* 273:445-454.
- Wise RA (1996) Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual review*:319-340.

- Witkin JM (1993) Blockade of the locomotor stimulant effects of cocaine and methamphetamine by glutamate antagonists. *Life Sci* 53:PL405-410.
- Xi ZX, Ramamoorthy S, Baker DA, Shen H, Samuvel DJ, Kalivas PW (2002) Modulation of group II metabotropic glutamate receptor signaling by chronic cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 303:608-615.
- Xie X, Steketee JD (2009) Effects of repeated exposure to cocaine on group II metabotropic glutamate receptor function in the rat medial prefrontal cortex: behavioral and neurochemical studies. *Psychopharmacology* 203:501-510.
- Yoon HS, Jang JK, Kim J-H (2008) Blockade of group II metabotropic glutamate receptors produces hyper-locomotion in cocaine pre-exposed rats by interactions with dopamine receptors. *Neuropharmacology* 55:555-559.
- Yoshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A, Scammell TE (2006) Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol* 494:845-861.
- You ZB, Chen YQ, Wise RA (2001) Dopamine and glutamate release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rat following lateral hypothalamic self-stimulation. *Neuroscience* 107:629-639.
- Zahm DS, Brog JS (1992) On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 50:751-767.
- Zavala AR, Biswas S, Harlan RE, Neisewander JL (2007) Fos and glutamate AMPA receptor subunit coexpression associated with cue-elicited cocaine-seeking behavior in abstinent rats. *Neuroscience* 145:438-452.
- Zhang XF, Hu XT, White FJ, Wolf ME (1997) Increased responsiveness of ventral tegmental area dopamine neurons to glutamate after repeated administration of cocaine or amphetamine is transient and selectively involves AMPA receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 281:699-706.
- Zhou W, Kalivas PW (2008) N-acetylcysteine reduces extinction responding and induces enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. *Biol Psychiatry* 63:338-340.
- Zimmer BA, Oleson EB, Roberts DC (2012) The motivation to self-administer is increased after a history of spiking brain levels of cocaine. *Neuropsychopharmacology* 37:1901-1910.

